

## Analiza efektywności klinicznej

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*<sup>®</sup>, roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy

*Analiza Efektywności Klinicznej*

Autorzy:

# 1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI .....	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3.	STRESZCZENIE .....	6
4.	CEL OPRACOWANIA.....	11
5.	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	13
5.1.	Źródła danych.....	13
5.2.	Etapy selekcji badań .....	13
5.3.	Kryteria włączenia i wykluczenia .....	13
6.	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....	15
7.	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH.....	22
7.1.	Ekstrakcja danych .....	22
7.2.	Źródła danych.....	22
7.3.	Etapy selekcji badań .....	24
7.4.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	24
7.5.	Ocena wiarygodności .....	27
7.6.	Metody analizy i syntezy danych .....	27
7.6.1.	Analiza statystyczna .....	28
7.7.	Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych .....	29
8.	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ .....	30
8.1.	Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji .....	30
9.	OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) BETAMETAZONU DIPROPIONIANU W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM .....	31
9.1.	Zastosowane podejście.....	31
9.2.	Porównanie betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym z klobetazolem .....	37
9.2.1.	Metodyka badania.....	37
9.2.2.	Populacja .....	41
9.2.3.	Interwencja .....	41
9.2.4.	Punkty końcowe .....	42
9.2.5.	Skuteczność kliniczna .....	44
9.2.6.	Wyleczenie (całkowita remisja objawów i zmian) .....	45
9.2.7.	Wyrażna poprawa i niewielka poprawa objawów .....	45
9.2.8.	Niepowodzenie leczenia .....	46
9.2.9.	Poprawa zmian łuszczykowych .....	47
9.3.	Bezpieczeństwo.....	47
9.3.1.	Utrata pacjentów z badania .....	48
9.3.2.	Zdarzenia niepożądane (ogółem).....	48
9.3.3.	Poziom stężenia kortyzolu w osoczu .....	49
9.4.	Podsumowanie wyników .....	49
9.5.	Porównanie betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym z kalcytopriolu w połączeniu z betametazonem.....	51
9.6.	Metodyka badań .....	52
9.7.	Populacja .....	62
9.8.	Interwencja .....	66
9.9.	Punkty końcowe .....	68
9.10.	Skuteczność kliniczna.....	71

9.11.	Bezpieczeństwo.....	72
9.11.1.	Utrata pacjentów z badania .....	72
9.11.2.	Zdarzenia niepożądane.....	73
9.11.3.	Akceptowalność kosmetyczna.....	73
9.12.	Podsumowanie wyników .....	74
10.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ.....	76
10.1.	Skuteczność praktyczna.....	78
10.1.1.	<i>Hillström 1978b</i> .....	78
10.1.2.	<i>Hovding 1981</i> .....	78
10.1.3.	<i>Mattelaer 1979</i> .....	80
11.	DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA.....	82
11.1.	Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) .....	82
11.2.	Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPLIPB.....	85
11.2.1.	FDA.....	85
11.2.2.	EMA.....	85
11.2.3.	URPLIPB .....	85
11.3.	Profil bezpieczeństwa betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych.....	88
12.	OGRANICZENIA .....	93
13.	DYSKUSJA.....	95
14.	WNIOSKI KOŃCOWE .....	100
15.	ZAŁĄCZNIKI.....	104
15.1.	Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej z badań RCT dla BET/SAL .....	104
15.2.	Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej z badań RCT dla KAL/BET .....	106
15.3.	Szczegółowe charakterystyki badań.....	109
15.4.	Strategie wyszukiwania .....	112
15.5.	Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane, serwisy internetowe) .....	118
15.6.	Ocena wiarygodności badań .....	118
15.6.1.	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD.....	118
15.6.2.	Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów <i>Cochrane Handbook</i> .....	120
15.6.3.	Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	121
15.6.4.	Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane.....	122
15.7.	Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a) .....	126
15.7.1.	Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR .....	128
15.8.	Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach .....	129
15.9.	Formularz ekstrakcji danych .....	132
16.	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH .....	133
17.	SPIS TABEL .....	138
18.	SPIS WYKRESÓW .....	141
19.	REFERENCJE.....	142
20.	WKŁAD PRACY .....	145

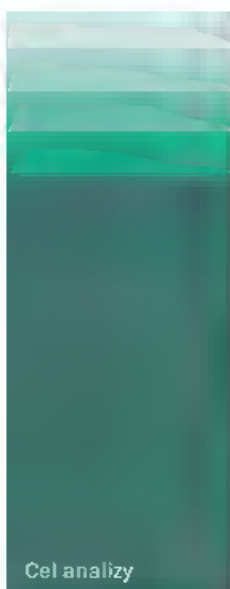
## 2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AAD	American Academy of Dermatology	
ADR	Adverse drug reaction	Niepożądane działanie leku
AOTMiT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD		Analiza Problemu Decyzyjnego
BAD	British Association of Dermatologists	
b.d.		Brak danych
BET		Betametazon
BET/SAL		Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym
BID	Two Times a day	2 razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Confidence interval	Przedział ufności
DAEN	Database of Adverse Events Notifications	
DB	Double-blind	
DCF	Data Collection Form	Arkusz ekstrakcji danych
dn.		Dnia
EDF	European Dermatology Forum	
EMA	European Medicines Agency	Europejska Agencja Leków
ESCD	European Society of Contact Dermatitis	
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System	
FDA	Food and Drug Administration	Agencja ds. Żywności i Leków
g		Gram
GKS		Glikokortykosteroidy (zamiennie: steroidy, kortykosteroidy)
HTA	Health Technology Assessment	Ocena Technologii Medycznych
IGA	Investigator's Global Assessment	W ocenie badacza
ITT	Intention-to-treat	
KAL		Kalcypotriol
KAL/BET		Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem
KLO		Klobetazol
max.	Maximum	Maksymalny
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	Klasyfikacji Układów i Narządów
min.	Minute	Minuta
mg	Milligram	Miligram

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
msc	Month	Miesiąc
MZ		Ministerstwo Zdrowia
NA	Not applicable	Nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	Number needed to treat	
NNH	Number needed to harm	
OR	Odds-ratio	Iloraz szans
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	Skala oceny nasilenia łuszczycy
PGA	Patient Global Assessment	W ocenie pacjenta
PICOS	Population, Intervention, comparators, outcomes, study	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL		Placebo
pts	Patients	Pacjenci
PTD		Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RB	Relative benefit	Korzyść względna
RR	Risk-ratio	Ryzyko względne
RCT	Randomized controlled trial	Randomizowane badanie kliniczne
SAEs	Serious adverse events	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	Standard deviation	Odchylenie standardowe
SE	Standard error	Błąd standardowy
TEAEs	Treatment-Emergent Adverse Events	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia tzn. pojawiające się (wcześniej nieobecne) lub nasilające w czasie trwania leczenia
TSS	Total Sign Score	Całkowita ocena objawów
tyg.	Weeks	Tygodni
URPLiPB		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	World Health Organization	Światowa Organizacja Zdrowia
ww.		Wyżej wymienione



### 3. Streszczenie



#### Cel analizy

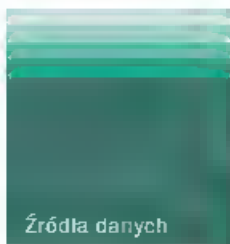
Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*<sup>®</sup>; 0,64 mg + 20 mg) /g) w postaci roztworu na skórę (BÉT/SAL) w porównaniu z klobetazolem (KLO) oraz kalcypotriolem w połączeniu z dipropionianem betametazonu (KAL/BÉT) w leczeniu miejscowym u dorosłych pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) wraz ze wskazaniem wskaźników epidemiologicznych została przedstawiona w osobnym dokumencie. [33]

Za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci żelu. Jest to najbardziej adekwatny komparator, ponieważ zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia jest to jedyny preparat złożony refundowany w Polsce w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Ponadto, jest to lek wskazywany przez wytyczne kliniczne, rekomendowany przez ekspertów medycznych, dodatkowo zawiera tę samą substancję czynną co oceniana interwencja.

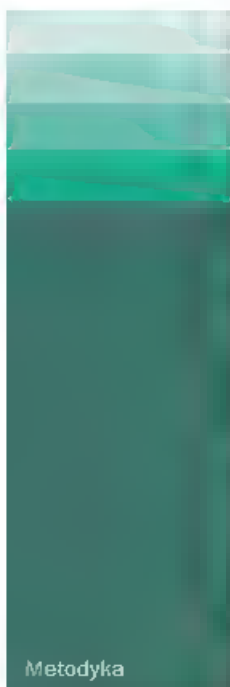
Ponadto, wybrany został drugi komparator dla ocenianej interwencji. Klobetazol w postaci roztworu na skórę, który również stanowi adekwatny komparator dla produktu leczniczego *Salbetan*<sup>®</sup>. Jest to lek rekomendowany przez eksperta medycznego, stanowiący aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Klobetazol w postaci roztworu jest aktualnie refundowany we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym (łuszczycą owłosionej skóry głowy).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMIT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opinią eksperta medycznego.



#### Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library*. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez *ClinicalTrials.gov* oraz *EU Clinical Trials Register*, odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: *Dermatologia Praktyczna*, *Dermatologia kliniczna*, *Przegląd Dermatologiczny*, *Medycyna Praktyczna*, *The Journal of Dermatology* oraz strony organizacji: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), *British Association of Dermatologists* (BAD), *American Academy of Dermatology* (AAD), *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD) oraz *European Dermatology Forum* (EDF).



#### Metodyka

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [37] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [12]. Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 15.8.

Do analizy efektywności eksperymentalnej (klinicznej) włączono randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostały włączone dane z ChPL dla produktu *Salbetan*<sup>®</sup> oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLIPB i FDA.

Uzupełniając do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono badania obserwacyjne analizujące ocenianą interwencję w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy i w populacji pacjentów z innymi dermatozami.

W celu oceny skuteczności praktycznej uwzględniono badania obserwacyjne analizujących BÉT/SAL w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwiła skala JADAD oraz *Cochrane Handbook 2011*. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) lub skalę NICE, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*Evidence Based Medicine*). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została wykonana z użyciem programu *Review Manager 5.3*. Zidentyfikowane przeglądy uznane za systematyczne zostały ocenione za pomocą skali AMSTAR.

#### Porównanie BÉL/SAL vs KLO

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 opublikowane, randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem (*Hillström 1982*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w których bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ocenianych interwencji (BÉT/SAL vs KLO) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje osoby powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Średnia wieku pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 36 lat. Na podstawie zidentyfikowanego dowodu naukowego (*Hillström 1982*) wyniki z badania możemy odnieść do populacji całkowitej (czyli zgodnej z wnioskiem refundacyjnym i ChPL).

Badanie *Hillström 1982* otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności - jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia.

Dawkowanie BÉT/SAL zaprezentowane w analizowanym badaniu klinicznym jest zgodne z ChPL dla produktu *Salbetan®*, a przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za odpowiedni do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku (również zgodny z ChPL).

Głównym punktem końcowym w analizowanym badaniu była odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy definiowana jako wyleczenie, poprawa lub niepowodzenie leczenia. Zgodnie z opinią eksperta medycznego odpowiedź na leczenie jest najważniejszym punktem końcowym z punktu widzenia zarówno lekarza jak i samego pacjenta.

W badaniu *Hillström 1982* analizowano również poprawę zmian łuszcycowych, w tym świad skóry. Z uwagi na to, że świad ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczycą, należy zwracać szczególną uwagę na ocenę jego nasilenia u tych pacjentów. Liczne dowody naukowe wskazują, iż czynnikami negatywnie wpływającymi na jakość życia pacjentów z łuszczycą była obecność świadu. Potwierdza to również ekspert medyczny, który wskazuje, że świad jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia.

Autorzy analizowanego badania w zakresie prezentowanego porównania (BÉT/SAL vs KLO) nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. W ocenie analityków, włączone badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości BÉT/SAL nad KLO.

#### Porównanie BÉL/SAL vs KAL/BÉT

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośrednich jak i pośrednich porównań analizowanych interwencji BÉT/SAL względem KAL/BÉT.

Zatem w ramach analizy efektywności eksperymentalnej zostało przeprowadzone zestawienie danych bez ilościowych wskaźników różnic (czyli zestawienie danych odrębnych ze zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej (BÉT/SAL) oraz uwzględnionego komparatora (KAL/BÉT)) w analizowanym wskazaniu (łuszczyca owłosiona skóra głowy). Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz wytycznymi AOTMiT.

#### Włączone badania do porównania pośredniego jakościowego:

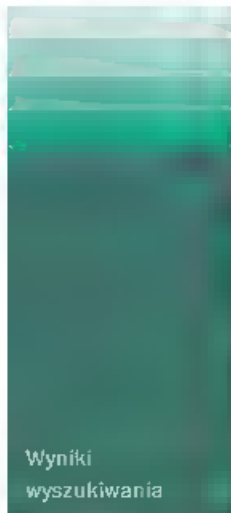
W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 RCT (*Curley 1990, Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976*) analizujące ocenianą interwencję BÉT/SAL w postaci roztworu na skórę, w których populację stanowili pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Przy czym, publikacja *Curley 1990* nie została włączona do dalszej analizy ze względu na ograniczenia wynikające z niespójności danych w publikacji.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 RCT (*Jemec 2008, Kragballe 2009/Ortonne 2009, van de Kerkhof 2009*) dla analizowanego komparatora (KAL/BÉT) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Wszystkie włączone badania (z ramienia BÉT/SAL oraz KAL/BÉT) są prospektywnymi, badaniami z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Wyjątek stanowi badanie *Kragballe 2009*, które zaprojektowano jako badanie *single-blind*, czyli pojedynczo zaślepienie. A zatem, metodologicznie ww. badania są w większości jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

Jedynym zbieżnym punktem końcowym w zakresie oceny skuteczności klinicznej w uwzględnionych badaniach klinicznych jest odpowiedź na leczenie uzyskiwana po 3-4 tyg. terapii ocenianymi interwencjami. Należy jednak podkreślić, iż sposób definiowania

Wyniki  
wyszukiwania



Wyniki  
wyszukiwania

oceniającego punktu końcowego nieznacznie różni się pomiędzy badaniami z ramienia BET/SAL, a badaniami z ramienia KAL/BET. Wyniki dla odpowiedzi na leczenie w dowodach naukowych dla BET/SAL analizują osobno poszczególne jej składowe. Najbardziej zbliżonym z badaniami (BET/SAL vs KAL/BET) punktem końcowym jest wyleczenie („cured”), czyli całkowita remisja objawów i zmian. Z kolei definicja odpowiedzi na leczenie w badaniach dla KAL/BET oprócz braku objawów („absent”) uwzględnia dodatkową składową w postaci uzyskania bardzo łagodnej postaci choroby. Mając na uwadze powyższe ograniczenia, zdecydowano się jednak na przeprowadzenie analizy zbiorczej dla ww. punktu końcowego z badań: z ramienia BET/SAL i ramienia KAL/BET (jest to podejście konserwatywne, faworyzujące technologię alternatywną).

Wyniki dla profilu bezpieczeństwa w badaniach klinicznych dla KAL/BET zostały przedstawione wyłącznie dla 8. tyg. okresu obserwacji. Z kolei dla ocenianej interwencji po 3-4 tygodniach terapii. Zatem istnieje możliwość przeszacowania wyników na korzyść ocenianej interwencji (BET/SAL) względem komparatora. A zatem, w analizie bezpieczeństwa zostaną przedstawione wyniki wyłącznie dla BET/SAL. Należy również podkreślić, iż preparat zawierający KAL/BET w postaci żelu był już przedmiotem oceny AOTMIT. W trakcie prac nad niniejszym projektem nie zidentyfikowano żadnych nowych doniesień naukowych analizujących profil bezpieczeństwa KAL/BET w postaci żelu w krótkim okresie obserwacji (4 tyg.) w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Porównanie bezpośrednie BET/SAL vs KLO:

#### Skuteczność kliniczna:

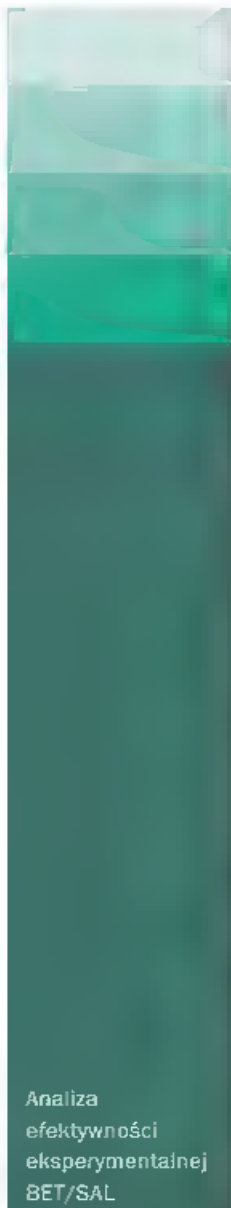
Głównym punktem końcowym w analizowanym badaniu *Hillström 1982* była odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy definiowana jako wyleczenie, poprawa lub niepowodzenie leczenia. Zgodnie z opinią eksperta medycznego odpowiedź na leczenie jest najważniejszym punktem końcowym z punktu widzenia zarówno lekarza jak i samego pacjenta. W badaniu *Hillström 1982* analizowano również jako punkt końcowy poprawę zmian łuszczycowych (tj. stwardnienie, zliszajowacenie, powstawanie strupów, świąd, łuszczenie się skóry, i ból). Ze względu, iż nie przedstawiono szczegółowych danych (liczby, odsetków) dotyczących omawianego punktu końcowego, nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej. Ponadto, wyniki w publikacji *Hillström 1982* opisano wyłącznie dla objawu jakim jest świąd.

Wyniki zostały przedstawione dla 3-tygodniowego okresu terapii.

- ❖ Wyleczenie (całkowita remisja objawów i symptomów): leczenie BET/SAL wiązało się z większą częstością uzyskania całkowitego wyleczenia po 3 tyg. terapii niż stosowanie KLO (84% vs 60%). Jednak obliczony parametr korzyści względnej (RB) wynosił 1,40 (95% CI: 0,97; 2,01) i nie wykazywał istotności statystycznej. Najprawdopodobniej przyczyną braku uzyskania istotności statystycznej była zbyt mała liczebność populacji włączonej do badania. Należy podkreślić, iż BET/SAL wykazuje numeryczną wyższość dla analizowanego punktu końcowego w porównaniu z KLO. Otrzymane wyniki świadczą o wysokiej skuteczności ocenianej interwencji.
- ❖ Wyraźna poprawa (powyżej 70%)/ niewielka poprawa (30% lub mniej): obliczone ryzyka względne dla wyraźnej poprawy i niewielkiej poprawy objawów łuszczycy owłosionej skóry głowy nie wykazują znamienności statystycznej wyników.
- ❖ Niepowodzenie leczenia: w grupie BET/SAL nie odnotowano przypadków niepowodzenia leczenia. Z kolei u pacjentów przyjmujących KLO u 3 pacjentów stwierdzono niepowodzenie leczenia. Obliczony iloraz szans metodą Peto nie wykazuje istotności statystycznej. Najprawdopodobniej przyczyną braku uzyskania istotności statystycznej była zbyt mała liczebność próby.
- ❖ Poprawa zmian łuszczycowych: w badaniu *Hillström 1982* wykazano znamienne statystycznie silniejsze działanie przeciwświądowe preparatu BET/SAL po 3 tygodniach leczenia w porównaniu do KLO ( $p < 0,05$ ).

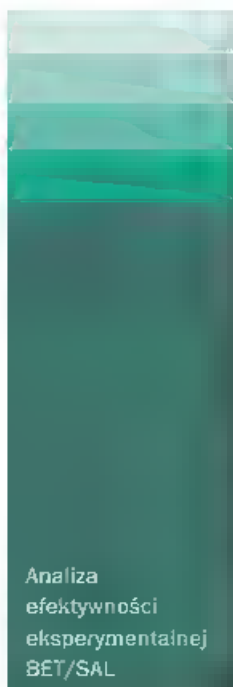
#### Bezpieczeństwo:

- ❖ Utrata pacjentów z badania: w grupie pacjentów leczonych BET/SAL nie utracono żadnego pacjenta z badania. Natomiast w grupie KLO utracono 2 pacjentów. Obliczony iloraz szans metodą Peto nie wykazuje istotności statystycznej.
- ❖ Zdarzenia niepożądane: u trzech pacjentów (2 w grupie KLO i 1 w grupie BET/SAL) zaobserwowano zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. Obliczone ryzyko względne nie wykazuje istotności statystycznej.
- ❖ Poziom stężenia kortyzolu w osoczu: nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w poziomie stężenia kortyzolu w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych pod koniec trwania leczenia.



Analiza  
efektywności  
eksperymentalnej  
BET/SAL





#### Porównanie pośrednie jakościowe BET/SAL vs KAL/BET

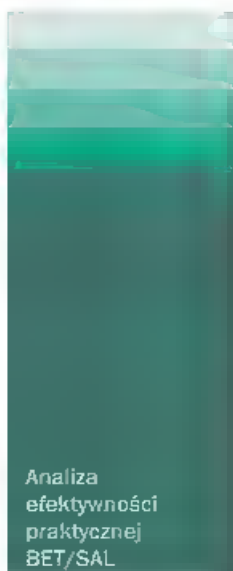
Jedynym zbieżnym punktem końcowym w uwzględnionych badaniach klinicznych była odpowiedź na leczenie uzyskiwana po 3-4 tyg. terapii ocenianymi interwencjami.

##### Skuteczność kliniczna:

- ❖ **Odpowiedź na leczenie:** analiza zbiorcza wyników badań skuteczności eksperymentalnej wskazuje, że w grupie ocenianej interwencji (BET/SAL) odpowiedź na leczenie (wyleczenie) po 3-4 tyg. terapii uzyskało 81,7% pacjentów. W grupie komparatora (KAL/BET) analiza wyników wykazała, że 59,8% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie definiowaną jako brak objawów lub łagodna postać choroby. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą jakościową w oparciu o badania RCT wskazują na numerycznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie BET/SAL w porównaniu z KAL/BET.

##### Bezpieczeństwo:

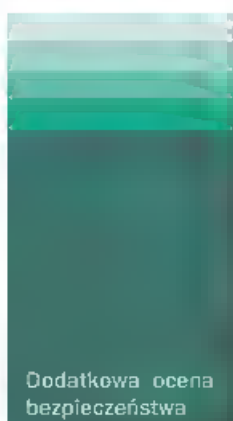
- ❖ **Utrata pacjentów z badania:** w opracowaniu *Hillström 1978a* odnotowano w grupie BET/SAL wyłącznie 1 przypadek utraty pacjenta z badania. W pozostałych badaniach nie odnotowano utrat pacjentów.
- ❖ **Zdarzenia niepożądane:** częstość występowania zdarzeń niepożądanych była znikoma. Odnotowano wyłącznie 2 przypadki zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Hillström 1982* w grupie BET/SAL u 1 pacjenta odnotowano zapalenie mieszków włosowych. Z kolei w opracowaniu *Hillström 1978a* 1 pacjent skarżył się na swędzenie i pieczenie w miejscu aplikacji. Nie zaobserwowano również przypadków wystąpienia zapalenia mieszków włosowych lub atrofii skórnej.
- ❖ **Akceptowalność kosmetyczna:** preparat BET/SAL cechował się wysoką akceptowalnością kosmetyczną (*Hillström 1978a*).



Odnaleziono 3 badania o charakterze obserwacyjnym (*Hillström 1978a*, *Hovding 1981*, *Mattelaer 1979*) bezpośrednio oceniające skuteczność praktyczną BET/SAL podawanego w postaci roztworu na skórę w leczeniu pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

- ❖ **Odpowiedź na leczenie:** w badaniu *Hillström 1978a* podczas 3 tyg. terapii preparatem BET/SAL, aż u 80,5% pacjentów uzyskano całkowite wyleczenie. Brak poprawy odnotowano wyłącznie u 1 pacjenta. W badaniu *Mattelaer 1979* po 3 tygodniach leczenia uzyskano znaczną lub całkowitą poprawę u 13 pacjentów, co stanowi 72% wszystkich pacjentów leczonych z powodu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Natomiast w badaniu *Hovding 1981* po 4-tygodniowym okresie leczenia wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu ocenili swój stan zdrowia jako lepszy w porównaniu do stanu wyjściowego.
- ❖ **Poprawa zmian łuszczycowych:** w badaniu *Hovding 1981* po 2 tygodniach leczenia u żadnego z pacjentów nie występowały przeczasy, natomiast świąd został wyeliminowany u wszystkich pacjentów po 3 tygodniach leczenia.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, że BET/SAL w postaci roztworu na skórę jest wysoce skuteczną terapią w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniany produkt leczniczy (*Salbetan*<sup>®</sup>) cechuje się zblizoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT.



##### Profil bezpieczeństwa z ChPL dla produktu *Salbetan*<sup>®</sup>:

- ❖ Zgodnie z ChPL (*Salbetan*<sup>®</sup>) do działań niepożądanych związanych z zastosowaniem omawianego preparatu zaliczono zaburzenia układu immunologicznego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Podczas zewnętrznego stosowania kwasu salicylowego może wystąpić suchość skóry, podrażnienie skóry i niepożądane łuszczenie się skóry. Glikokortykosteroidy mogą opóźnić gojenie się ran.

##### Profil bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLIPB

- ❖ Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA, URPLIPB nie zidentyfikowano dodatkowych (innych niż zawartych w ChPL), istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Salbetan*<sup>®</sup>.

##### Profil bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych

- ❖ Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych (*Hillström 1978b*, *Gip 1981*, *Hovding 1981*, *Mattelaer 1979*, *Lindemayr 1981*, *Malfitan 1983*) potwierdziła również, iż BET/SAL w postaci roztworu na skórę jest bezpiecznym

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

preparatem w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy jak i innych dermatoz. Zdarzenia niepożądane, jakie obserwowano najczęściej dotyczyły zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (uczucie pieczenia, suchość skóry, ból, zapalenie mieszków włosowych). W 2 badaniach (*Lindemayr 1981, Hillström 1978b*) potwierdzono również wysoką akceptowalność kosmetyczną preparatu. Częstość odnotowywanych zdarzeń niepożądanych była znikoma. W badaniu *Gips 1981* nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa BET/SAL podawanego w postaci roztworu na skórę zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie efektywności eksperymentalnej. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż BET/SAL jest preparatem o niskim ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności eksperymentalnej dla BET/SAL w postaci roztworu na skórę w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy dowiedziono, iż BET/SAL wykazuje wyższą skuteczność kliniczną mierzoną redukcją świada w porównaniu do KŁO. Ponadto, leczenie BET/SAL wykazywało numeryczną wyższość uzyskania całkowitego wyleczenia po 3 tygodniach w porównaniu z KŁO.

Porównanie pośrednie jakościowe (BET/SAL vs KAL/BET) wskazuje, iż, w grupie ocenianej interwencji (BET/SAL) odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowite wyleczenie po 3-4 tyg. terapii uzyskało, aż 81,7% pacjentów. W grupie komparatora (KAL/BET) analiza wyników wykazała, że 59,8% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie definiowaną jako brak objawów lub łagodna postać choroby. Należy podkreślić, iż odpowiedź na leczenie definiowana w badaniach dla KAL/BET oprócz braku objawów („absent”) uwzględnia dodatkową składową w postaci uzyskania bardzo łagodnej postaci choroby, zatem możemy spodziewać się przeszacowania wyników w grupie komparatora względem ocenianej interwencji.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że BET/SAL w postaci roztworu na skórę charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była znikoma. Ponadto, preparat BET/SAL w postaci roztworu na skórę cechował się wysoką akceptowalnością kosmetyczną (*Hillström 1978a*).

Analiza skuteczności praktycznej również potwierdziła wysoką skuteczność BET/SAL w postaci roztworu na skórę w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Wysoka skuteczność i dobra tolerancja połączenia dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych. Skojarzenie tych substancji zapewnia lepsze przenikanie sterydu przez skórę, gdzie jest to szczególnie ważne w przypadku ognisk o nadmiernie zrogowaciałej powierzchni. [36] Ponadto, z klinicznego punktu widzenia dodatek kwasu salicylowego przyczynia się do skrócenia czasu trwania leczenia, co w przypadku stosowania GKS ma istotne znaczenie ze względu na ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. [5] Połączenie dwóch substancji poprawia również skuteczność leczenia i tolerancję, upraszcza schemat dawkowania i sprzyja stosowaniu się chorego do zaleceń. [43]

Długa obecność na rynku preparatów zawierających w swoim składzie betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym zweryfikowała również bezpieczeństwo jego stosowania. Preparat *Salbetan®* jako wartościowy lek stanowi istotną alternatywę w grupie dostępnych leków refundowanych w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Refundacja dla produktu *Salbetan®* pozwoli na uzyskanie dostępu do bardzo skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej pacjentom z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

---

## 4. Cel opracowania

---

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa betametazonu dipropionianu połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*<sup>®</sup> - 0,64 mg + 20 mg) /g) w postaci roztworu na skórę w porównaniu z klobetazolem oraz kalcypotriolem w połączeniu z dipropionianem betametazonu w miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (powyżej 18 roku życia) z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego.

Za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci żelu. Jest to najbardziej adekwatny komparator, ponieważ zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia jest to jedyny preparat złożony refundowany w Polsce w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy i jest to lek wskazywanym przez wytyczne kliniczne, rekomendowany przez ekspertów medycznych, dodatkowo zawiera tę samą substancję czynną co oceniana interwencja.

Ponadto, wybrany został drugi komparator dla ocenianej interwencji. Klobetazol w postaci roztworu na skórę, który również stanowi adekwatny komparator dla produktu leczniczego *Salbetan*<sup>®</sup>. Jest to lek rekomendowany przez eksperta medycznego, stanowiący aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Klobetazol w postaci roztworu jest aktualnie refundowany we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym (łuszczycza owłosionej skóry głowy).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [12], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [37]

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie klinicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy w Polsce przeprowadził ekspert medyczny (lekarz ze specjalizacją w dziedzinie dermatologii) w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie (dane źródłowe) oraz danych osobowych eksperta medycznego dołączono do referencji. [32] W niniejszym

dokumentcie w przypadku wykorzystania opinii wymienionego powyżej eksperta medycznego nie przytaczano jego nazwiska.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT [1] analizę problemu decyzyjnego (APD), która zawiera opis problemu zdrowotnego m.in. uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, zaleca się przygotować w oddzielnym dokumentcie. Wnioskodawca zgodnie z zaleceniami w wytycznych wraz z analizą kliniczną złożył w osobnym dokumentcie APD [33], w którym zostały szczegółowo przedstawione wskaźniki epidemiologiczne odnoszące się do stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Sun-Farm Sp. z o.o.*



## 5. Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [37] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

### 5.1. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- MEDLINE* (przez PubMed);
- EMBASE*;
- Cochrane Library*.

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 11.09.2017 r.

### 5.2. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

### 5.3. Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji.

#### Kryteria włączenia:

- Populacja: dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy;

- Interwencja: betametazon dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę;
- Komparator: kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci żelu, klobetazol w postaci roztworu na skórę;
- Punkty końcowe: przeglądy systematyczne analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej: odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz oceny bezpieczeństwa: rezygnacje z badania, zdarzenia niepożądane w tym ciężkie i poważne.
- Typ badania: przegląd systematyczny, tj. spełniający 4 z 5 kryteriów Cook'a 1997 (załącznik 15.7) [6].

Kryteria wyłączenia:

- Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- Poglądowy charakter publikacji.

Przegląd uznany za systematyczny zostanie oceniony za pomocą skali AMSTAR [39]. Skalę AMSTAR charakteryzują trzy poziomy jakości metodologicznej [1, 39]:

- ≥9 punktów – przegląd systematyczny wysokiej jakości;
- ≥5 punktów – przegląd systematyczny średniej jakości;
- <5 punktów – przegląd systematyczny niskiej jakości.

Przy kalkulacji wyników posłużono się narzędziem dostępnym na stronie internetowej: [http://www.amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://www.amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

## 6. Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMI [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 11.09.2017 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia 5 przeglądów systematycznych *Schlager 2016* [38], *Wang 2017* [46], *Mason 2013a* [24] i *Mason 2013b* [25], *Shokeen 2014* [40], *Jacobi 2015* [17], w których oceniano efektywność kliniczną betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Należy nadmienić, iż do przeglądu *Mason 2013a* włączono pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej, jak i łuszczycą owłosionej skóry głowy. Z kolei do opracowania *Mason 2013b* (publikacja do *Mason 2013a*) włączono wyłącznie dowody naukowe dotyczące łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Zidentyfikowano również przegląd systematyczny *Bottomley 2011* [3], którego celem była ocena KAL/BET w postaci żelu w porównaniu z innymi miejscowymi terapiami (w tym GKS stosowanymi w terapii skojarzonej) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. W wyniku wyszukiwania autorów opracowania odnaleziono 3 badania (*Hillström 1982* [13], *Hovding 1981* [15], *Curley 1990* [7]), które zostały wykluczone z analizy w przeglądzie *Bottomley 2011*. W związku z czym, w dalszej części odstąpiono od przedstawienia wyników z powyższego przeglądu systematycznego.

W większości uwzględnione przeglądy systematyczne charakteryzowały się wysoką jakością metodologiczną według skali AMSTAR. Jedynie przegląd *Shokeen 2014* charakteryzował się niską wiarygodnością wg AMSTAR

(szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 15.7.1.).

Autorzy niniejszego raportu analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczyli się jedynie do weryfikacji danych dotyczących analizowanej interwencji (BET/SAL).

Tabela 1 Przegląd systematyczny – Mason 2013a, Mason 2013b [24, 25]

Mason 2013a, Mason 2013b (klasyfikacja AOTMIT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia miejscowego łuszczyca owłosionej skóry głowy (Mason 2013b) oraz łuszczyca skóry gładkiej (Mason 2013a).</p> <p>Populacja: Dorośli pacjenci z łuszczycą skóry głowy.</p> <p>Oceniane interwencje: Analogi wit. A, aktywne komparatory (w tym BET/SAL), placebo.</p> <p>Rodzaj badania: RCT (wykluczano badania dotyczące fototerapii).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie wg badacza (IGA)/IAGI);</li> <li>▪ Całkowita ocena objawów (TSS);</li> <li>▪ Ocena nasilenia stopnia łuszczycy (PASI);</li> <li>▪ Ocena leczenia wg pacjenta (PGA).</li> </ul> <p>Restrykcje językowe: brak.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: <i>Cochrane Library, Cochrane Skin Group's Trials Register, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index, Biosis, Dissertation Abstracts, Inside Conferences.</i></p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: <u>do lutego 2011 r.</u></p>
Wyniki wyszukiwania	<p>Łącznie zidentyfikowano 26 RCT dotyczących łuszczycy owłosionej skóry głowy.</p> <p>W zakresie efektywności klinicznej BET/SAL w postaci roztworu włączono 1 badanie RCT: <i>Elite 1983</i>; bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem placebo, betametazonu oraz kwasu salicylowego w leczeniu pacjentów z różnymi dermatozami. Powyższe badanie nie zostanie włączone do analizy klinicznej ze względu na nieadekwatną populacją (szerszą niż wnioskowane wskazanie).</p>
Ocena wiarygodności	<p>Badanie <i>Elite 1983</i> charakteryzowało się stosunkowo niską wiarygodnością brakowało szczegółowych danych dot. opisu w zakresie metodyki (opisu randomizacji, utajenia kodu randomizacji) oraz utrat pacjentów z badania.</p>
Synteza danych	Ilościowa i jakościowa
Źródło finansowania	<p>Brak. Przeglądy systematyczne tworzone przez <i>Cochrane Reviews</i> są pozbawione konfliktu interesów związanego z komercyjnymi sponsorami oraz są przeprowadzone przez osoby wolne od takiego nastawienia<sup>1</sup></p>
Wyniki analizy skuteczność kliniczna	<p><b>Porównanie BET/SAL vs PL (<i>Elite 1983</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IAGI: MD=-1,48 (95% CI: -2,50, -0,47);</li> <li>▪ TSS: MD =-1,15 (95% CI: -2,11, -0,19);</li> <li>▪ Złożony punkt końcowy: (IAGI/TSS/PASI/PAGI): MD =-1,48 (95%CI: -2,50, -0,47)</li> </ul>
Wyniki analizy bezpieczeństwa	<p><b>Porównanie BET/SAL vs PL:</b></p> <p>Nie odnotowano żadnych rezygnacji z powodu AEs, miejscowych AEs w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych.</p>
Wnioski	<p>Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów przeglądu Mason 2013 wykazała, iż BET/SAL w postaci roztworu jest terapią skuteczniejszą względem PL w ocenie wszystkich klinicznie istotnych punktów końcowych. BET/SAL okazał się bezpieczną terapią, w czasie trwania badania nie odnotowano żadnych przypadków rezygnacji z powodu AEs oraz wystąpienia miejscowych AEs.</p>

<sup>1</sup> <http://community-archive.cochrane.org/organisational-policy-manual/2112-conflicts-interest-and-cochrane-groups>



Tabela 2 Przegląd systematyczny – Wang 2017 [46]

Wang 2017 (klasyfikacja AOTMIT: IB; ocena w skali AMSTAR: 7/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	<p>Cel: Strategie terapeutyczne stosowane w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.</p> <p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.</p> <p>Oceniane interwencje: Miejscowe GKS, analogi witaminy D, preparaty na bazie smoły węglowej; preparaty zawierające kwas salicylowy, leki biologiczne, fototerapia, ditanol, hydroksykwas; tazaroten, promieniowane graniczne.</p> <p>Komparator: Brak ograniczeń.</p> <p>Rodzaj badania: Badania kliniczne z grupą kontrolną. Opisy przypadków i serie przypadków włączano wyłącznie przy braku innych dowodów naukowych oceniających daną interwencję. Ponadto, uwzględniano postery konferencyjne.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie pacjenta w ocenie badaczy (wyleczenie, poprawa, niepowodzenie);</li> <li>• Poprawa zmian łuszczykowych: zaczerwienienie zliszajowacenie (lichenizacja), łuszczenie się skóry, świąd pieczenie wg 5 stopniowej skali.</li> </ul> <p>Restrykcje językowe: tylko w języku angielskim.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: <i>Pubmed, Embase</i></p> <p>Słowa kluczowe: <i>scalp, 'psoriasis', and 'treatment'</i></p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: do maja 2016 r.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>Łącznie włączono do opracowania 44 badania. Z czego w zakresie oceny efektywności klinicznej BET/SAL w postaci roztworu włączono 2 badania (<i>Hillström 1982, Elie 1983</i>) bezpośrednio porównujące BET/SAL względem klobetazolu, placebo, betametazonu oraz kwasu salicylowego w leczeniu łuszczycy oraz innych dermatoz.</p> <p>Badanie <i>Hillström 1982</i> (poziom dowodów 1b) zostanie włączone do analizy efektywności niniejszego raportu. Z kolei publikacja <i>Elie 1983</i> (poziom dowodów 1b) nie zostanie włączone do analizy klinicznej ze względu na nieadekwatną populacją (szerszą niż wnioskowane wskazanie).</p>
Poziom rekomendacji i dowodów	<p>Poziom dowodów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1a) metaanaliza lub przegląd systematyczny z RCT;</li> <li>1b) RCT;</li> <li>2a) przeglądy systematyczne z badaniami kohortowymi;</li> <li>2b) badania kohortowe lub niskiej jakości RCT;</li> <li>3a) przeglądy systematyczne z badaniami kliniczno-kontrolnymi;</li> <li>3b) badania kliniczno-kontrolne;</li> <li>4) serie przypadków lub niskiej jakości badania kohortowe/kliniczno-kontrolne</li> </ol>
Synteza danych	Jakościowa: bez metaanalizy
Źródło finansowania	Brak źródeł finansowania
Wyniki analizy-skuteczność kliniczna	<p>Wyniki skuteczności klinicznej BET/SAL vs KLO (<i>Hillström 1982</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyleczenie po 3 tyg. terapii: 84% vs 60% (brak istotności statystycznej);</li> </ul> <p>Wyniki skuteczności klinicznej BET/SAL vs BET vs PL (<i>Elie 1983</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po 2 tyg. terapii połączenie miejscowego GKS z preparatem keratolitycznym skuteczniej redukowało objawy łuszczykowe, niż GKS stosowane w monoterapii: zaczerwienienie (<math>p &lt; 0,02</math>) oraz łuszczenie się (<math>p &lt; 0,02</math>).</li> </ul>
Wyniki oceny bezpieczeństwa	<p><i>Hillström 1982</i>: U 2 pacjentów z grupy KLO oraz 1 pacjenta z grupy BET/SAL wystąpiły takie zdarzenia niepożądane jak świąd oraz zapalenie mieszków włosowych.</p> <p><i>Elie 1983</i>: Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych podczas trwania badania.</p>
Wnioski	Miejscowe GKS stanowią skuteczną terapię łuszczycy owłosionej skóry głowy. Autorzy przeglądu Wang 2017 stwierdzają, iż połączenie GKS z preparatami keratolitycznymi może przyczynić się do zmniejszenia zapotrzebowania na GKS.

Tabela 3 Przegląd systematyczny – Schlager 2016 [38]

Schlager 2016 (klasyfikacja AOTMIT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa miejscowych terapii stosowanych w łuszczycy owłosionej skóry głowy.</p> <p>Populacja: Pacjenci ze zdiagnozowaną łuszczycą owłosionej skóry głowy.</p> <p>Oceniane interwencje: Brak ograniczeń: GKS, analogi witaminy D, analogi witaminy D w połączeniu z innymi preparatami, GKS w połączeniu z kwasem salicylowym, preparaty na bazie smoły węglowej, inne preparaty do stosowania miejscowego w połączeniu z ditanolem, olejem kokosowym, mocznikiem, takrolimus, cocois, preparaty przeciwgrzybicze.</p> <p>Komparator: Brak ograniczeń.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kliniczna redukcja stopnia nasilenia łuszczycy;</li> <li>▪ Poprawa jakości życia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p>Restrykcje językowe: Brak.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Skin Group's Trials Register, MEDLINE, EMBASE, LILACS Conferences</i>, handsearching, referencje, rejestry badań.</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: do 17 sierpnia 2015 r.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>Łącznie zidentyfikowano 59 RCT dotyczących łuszczycy owłosionej skóry głowy.</p> <p>W zakresie efektywności klinicznej BET/SAL w postaci roztworu włączono 4 badanie RCT: <i>Hillström 1982, Hillström 1978a, Curley 1990, Fredriksson 1976</i> w leczeniu pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Dodatkowo zidentyfikowano badanie nieopublikowane (EudraCT: 2010-024033-24).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BET/SAL vs klobetazol (<i>Hillström 1982</i>);</li> <li>• BET/SAL vs walerianian betametazonu (<i>Hillström 1978a</i>);</li> <li>• BET/SAL vs dipropionian betametazonu vs acetonid triamcynolonu w połączeniu z kwasem salicylowym (<i>Fredriksson 1976</i>);</li> <li>• BET/SAL vs walerianian betametazonu (<i>Curley 1990</i>);</li> <li>• BET/SAL vs placebo (EudraCT: 2010-024033-24) badanie nieopublikowane.</li> </ul> <p>Okres obserwacji w badaniach: 3-4 tygodnie.</p> <p>Badania <i>Hillström 1978a, Curley 1990, Fredriksson 1976</i> zostaną włączone do analizy efektywności eksperymentalnej niniejszego raportu. Należy podkreślić, iż wyniki porównań BET/SAL vs walerianian betametazonu (<i>Hillström 1978a</i>); BET/SAL vs dipropionian betametazonu vs acetonid triamcynolonu w połączeniu z kwasem salicylowym (<i>Fredriksson 1976</i>) nie stanowią przedmiotu oceny niniejszej analizy.</p>
Ocena wiarygodności	<p>Włączone badania do przeglądu systematycznego Schlager 2016 oceniono wg <i>Cochrane Collaboration</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji: (<i>Hillström 1978a, Fredriksson 1976, Curley 1990</i>);</li> <li>• Niejasne ryzyko wystąpienia błędu wykonania: (<i>Curley 1990, Hillström 1982</i>);</li> <li>• Niejasne ryzyko wystąpienia błędu detekcji: (<i>Curley 1990, Hillström 1982</i>);</li> <li>• Wysokie ryzyko wystąpienia błędu utraty: (<i>Curley 1990</i>);</li> <li>• Wysokie ryzyko wystąpienia błędu raportowania: (<i>Curley 1990, Fredriksson 1976, Hillström 1982</i>);</li> <li>• Wysokie ryzyko wystąpienia innych błędów: (<i>Curley 1990</i>);</li> <li>• Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty: (<i>Fredriksson 1976, Hillstrom 1978a, Hillström 1982</i>);</li> <li>• Niskie ryzyko wystąpienia błędu wykonania: (<i>Fredriksson 1976, Hillström 1978a</i>);</li> <li>• Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów: (<i>Fredriksson 1976, Hillström 1978a, Hillström 1982</i>);</li> <li>• Niskie ryzyko wystąpienia błędu raportowania: (<i>Hillström 1978a</i>).</li> </ul>
Synteza danych	ilościowa i jakościowa

Schlager 2016 (klasyfikacja AOTMIT: IA; ocena w skali AMSTAR: 11/11 pkt.)				
Źródło finansowania	Brak. Przeglądy systematyczne tworzone przez <i>Cochrane Reviews</i> są pozbawione konfliktu interesów związanego z komercyjnymi sponsorami oraz są przeprowadzone przez osoby wolne od takiego nastawienia. <sup>2</sup>			
Wyniki analizy-skuteczność kliniczna	W przeglądzie systematycznym Schlager 2016 uwzględniono wyłączenie porównania dla preparatu BET/SAL w porównaniu z innym GKS:			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kliniczna redukcja stopnia nasilenia łuszczycy (liczba pacjentów, u których osiągnięto całkowite wyleczenie w ocenie badaczy, IGA):</li> </ul>			
	Porównanie	Liczba badań / ID badania	n/N	RR (95% CI)
	BET/SAL vs acetonid triamcynolonu w połączeniu z kwasem salicylowym	1 / (Fredriksson 1976)	23/30 vs 9/31	2,64 (1,47; 4,74)*
	BET/SAL vs walerianian betametazonu	2 / (Hillström 1978a, Curley 1990)	37/61 vs 28/55	1,40 (0,59; 3,32)
	BET/SAL vs klobetazol	1 / (Hillström 1982)	21/25 vs 15/25	1,40 (0,97; 2,01)
	BET/SAL vs dipropionianu betametazonu	1 / (Fredriksson 1976)	23/30 vs 19/29	1,17 (0,84; 1,63)
	*RR=na korzyść BET/SAL			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy (IGA)</li> </ul>			
	Porównanie	Liczba badań / ID badania	n/N	RR (95% CI)
BET/SAL vs dipropionianu betametazonu	1 / (Fredriksson 1976)	28/30 vs 25/29	1,08 (0,91; 1,29)	
BET/SAL vs acetonid triamcynolonu w połączeniu z kwasem salicylowym	1 / (Fredriksson 1976)	28/30 vs 18/31	1,61 (1,71; 2,20)*	
Wyniki analizy-bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rezygnacje z powodu wystąpienia AEs</li> </ul>			
	Porównanie	Liczba badań / ID badania	n/N	RR (95% CI)
	BET/SAL vs klobetazol	1 / (Hillström 1982)	0/25 vs 1/25	0,33 (0,01; 7,81)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane</li> </ul>			
	Porównanie	Liczba badań / ID badania	n/N	RR (95% CI)
	BET/SAL vs walerianian betametazonu	1 / (Hillström 1978a)	1/39 vs 2/39	0,50 (0,05; 5,29)
BET/SAL vs klobetazol	1 / (Hillström 1982)	1/25 vs 2/25	0,05 (0,05; 517)	
Należy podkreślić, iż w badaniu (Fredriksson 1976) nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji.				
Wnioski	<p>W przeglądzie systematycznym Schlager 2016 wykazano wysoką skuteczność BET/SAL w redukcji stopnia nasilenia łuszczycy. Dla porównania BET/SAL vs klobetazol nie wykazano znamiennej statystycznej pomiędzy interwencjami w omawianych punktach końcowych.</p> <p>Ponadto, należy podkreślić, iż w analizowanych badaniach klinicznych odnotowano znikomą liczbę pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane po zastosowaniu BET/SAL. Analiza statystyczna dla porównania z innym preparatem złożonym (acetonid triamcynolonu w połączeniu z kwasem salicylowym) wykazała wyższość BET/SAL w ocenie redukcji stopnia nasilenia łuszczycy oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano istotności statystycznej dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej dla porównania BET/SAL vs BET.</p>			

<sup>2</sup> <http://www.cochrane.org/about-us/our-partners-and-funders/our-funders>  
<http://community-archival.cochrane.org/organisational-policy-manual/2112-conflicts-interest-and-cochrane-groups>

Tabela 4 Przegląd systematyczny *Jacobi 2015* [17]

<i>Jacobi 2015</i> (klasyfikacja AOTMIT: IB; ocena w skali AMSTAR: 7/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatów keratolitycznych i emolientów w leczeniu łuszczycy. Populacja: Pacjenci z łuszczycą (w tym pacjenci z łuszczycą zlokalizowaną na owłosionej skórze głowy). Oceniane interwencje: Preparaty keratolityczne, emolienty. Komparator: Brak ograniczeń. Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ Poprawa zmian łuszcycowych: świąd, łuszczenie się skóry, rumień;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul> Restrykcje językowe: angielski, niemiecki.
Wyszukiwanie	Bazy medyczne: <i>MEDLINE</i> via <i>PubMed</i> , <i>EMBASE</i> . Okres objęty wyszukiwaniem: od 1983 do grudnia 2013 r.
Wyniki wyszukiwania	Łącznie do przeglądu systematycznego włączono 60 publikacji spełniających założone kryteria włączenia. W zakresie efektywności klinicznej BET/SAL w postaci roztworu włączono 2 badania RCT: <i>Elie 1983</i> , <i>Nolting 1983</i> . Obie publikacje nie zostaną włączone do analizy klinicznej ze względu na nieadekwatną populację ( <i>Elie 1983</i> ) oraz ( <i>Nolting 1983</i> ). Do badania <i>Elie 1983</i> włączono łącznie 40 pacjentów ze zmianami rumieniowo-złuszczającymi w obrębie owłosionej skóry głowy w tym 22 chorych z łuszczycą. W badaniu <i>Nolting 1983</i> uczestniczyło 100 pts. z łuszczycą owłosionej skóry głowy i innymi dermatozami. Okres trwania badań wynosił 3 tyg.
Wiarygodność	Brak informacji
Synteza danych	Jakościowa: bez metaanalizy
Źródło finansowania	<i>G. Pohl-Boskamp GmbH &amp; Co. KG, Hohenlockstedt, Germany.</i>
Wyniki analizy-skuteczność kliniczna	Wyniki skuteczności klinicznej BET/SAL vs BET ( <i>Elie 1983</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukcja łuszczenia się skóry wyrażona za pomocą skali punktowej po 14 i 21 dniach (<math>p &lt; 0,05</math>);</li> <li>• Redukcja rumienia wyrażona za pomocą skali punktowej po 14 dniach (<math>p &lt; 0,02</math>) oraz 21 dniach (<math>p &lt; 0,01</math>);</li> <li>• Redukcja świądu skóry wyrażona za pomocą skali punktowej po 14 i 21 dniach (<math>p &lt; 0,01</math>);</li> <li>• Globalna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza po 14 dniach (<math>p &lt; 0,01</math>) oraz po 21 dniach (<math>p &lt; 0,02</math>).</li> </ul> Wyniki skuteczności klinicznej BET/SAL vs BET ( <i>Nolting 1983</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• BET/SAL wykazał szybszy początek wstępnej poprawy klinicznej oraz natychmiastowy początek łuszczenia się i zmniejszenia świądu (100% vs 76%) oraz stanu zapalnego w porównaniu do BET.</li> </ul>
Wyniki analizy-bezpieczeństwo	Podczas trwania badań ( <i>Elie 1983</i> ), ( <i>Nolting 1983</i> ) nieodnotowanych zdarzeń niepożądanych.
Wnioski	Stosowanie GKS w połączeniu z kwasem salicylowym zwiększa skuteczność leczenia w porównaniu ze stosowaniem ich w monoterapii.



Tabela 5 Przegląd systematyczny – Shokeen 2014 [25]

Shokeen 2014 (klasyfikacja AOTMIT: IB; ocena w skali AMSTAR: 3/11 pkt.)	
Kryteria włączenia	<p>Cel: Ocena dowodów naukowych dotycząca stosowania preparatów keratolitycznych z GKS w monoterapii w leczeniu pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.</p> <p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.</p> <p>Oceniane interwencje: GKS, preparaty keratolityczne.</p> <p>Komparator: Brak ograniczeń.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kliniczna redukcja stopnia nasilenia łuszczycy;</li> <li>▪ Poprawa jakości życia;</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane.</li> </ul> <p>Restrykcje językowe: Brak.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: MEDLINE;</p> <p>Słowa kluczowe: keratolytics", "keratolytic", "salicylic", "acid", "urea", "steroid", "corticosteroid", "glucocorticoid", "clobetasol", or "betamethasone") and ("psoriasis" and "scalp)</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: do grudnia 2012 r.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>Łącznie zidentyfikowano 175 badań, z czego 23 włączono do opracowania. 15 badań analizowało stosowanie GKS w monoterapii, 3 badania opisujące stosowanie preparatów keratolitycznych w monoterapii oraz 5 badań analizujących GKS w połączeniu z preparatami keratolitycznymi.</p> <p>W zakresie efektywności klinicznej BET/SAL w postaci roztworu włączono 2 badania RCT: <i>Elie 1983</i>, <i>Hillström 1982</i> oraz 1 badanie obserwacyjne <i>Hovding 1981</i>.</p> <p>Badanie <i>Hillström 1982</i> zostało włączone do analizy efektywności eksperymentalnej niniejszego opracowania. Natomiast badanie <i>Hovding 1981</i> zostało uwzględnione w analizie skuteczności praktycznej.</p>
Ocena wiarygodności	Brak informacji
Synteza danych	Jakościowa: bez metaanalizy
Źródło finansowania	Brak informacji
Wyniki analizy-skuteczność kliniczna	<p>Wyniki skuteczności klinicznej BET/SAL vs KLO (<i>Hillström 1982</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyleczenie (84% vs 60%)-brak istotności statystycznej;</li> </ul> <p>Wyniki skuteczności klinicznej BET/SAL vs BET vs PL (<i>Elie 1983</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Połączenie BET/SAL bardziej skuteczne niż BET. Jednak wyższość statystyczną BET/SAL uzyskano wyłącznie dla łuszczenia się skóry w 7. dniu terapii;</li> </ul> <p>Wyniki skuteczności klinicznej BET/SAL (<i>Hovding 1981</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak objawów łuszczenia się skóry (79%).</li> </ul>
Wyniki analizy-bezpieczeństwo	<p>Badanie <i>Elie 1983</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie odnotowano podczas trwania leczenia żadnych zdarzeń niepożądanych;</li> </ul> <p>Badanie <i>Hillström 1982</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnotowano 2 zdarzenia niepożądane w grupie KLO oraz 1 zdarzenie niepożądane w grupie BET/SAL.</li> </ul>
Wnioski	<p>Miejscowe GKS wykazują wysoką skuteczność kliniczną w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Zastosowanie preparatów keratolitycznych w połączeniu z GKS przyniosło dodatkową korzyść w badaniach klinicznych, jednak jak wskazują autorzy przeglądu, połączenie tych 2 preparatów przekłada się także na wyższy <i>adherence</i>, mający bezpośrednie przełożenie na poprawę jakość związanej z wygodą zastosowania.</p>

---

## 7. Metodyka dla badań pierwotnych

---

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [37] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*. [12]

### 7.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

### 7.2. Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

Brak zawężenia wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, pozwoliło uzyskać strategię o wysokiej czułości obejmującej wszystkie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym także do: rzadkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, efektywności eksperymentalnej.

Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim. Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.4.

Wyszukiwanie dla ocenianej interwencji przeprowadzono do dnia 11.09.17 r.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE;
- Cochrane Library;

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Przegląd rejestrów klinicznych: *ClinicalTrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)). (wyniki zostały przedstawione w rozdziale 7.7; data odcięcia przeprowadzonego wyszukiwania: 12.09.2017 r.);
- Odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- Czasopisma medyczne: *Medycyna Praktyczna*, *Dermatologia Praktyczna*, *Dermatologia kliniczna*, *Przegląd dermatologiczny*, *The Journal of Dermatology*;
- Strony organizacji: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), *British Association of Dermatologists (BAD)*, *American Academy of Dermatology (AAD)*, *European Society of Contact Dermatitis (ESCD)* oraz *European Dermatology Forum (EDF)*;
- Konsultacje z ekspertem medycznym [32].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [37] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLIPB).

Dane odnoszące się do skuteczności praktycznej zostaną oparte na wiarygodnych i rzetelnych badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, *RWD*; *real world evidence*, *RWE*). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów). [1]

### 7.3. Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych [12]. Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków). Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

### 7.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dotyczące analizowanej interwencji BET/SAL zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 6 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
Kryteria włączenia	<b>Populacja:</b> ❖ Dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.	Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna z wnioskiem o refundację dla przedmiotowego produktu leczniczego, dla którego opracowano analizy HTA oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku <i>Salbetan</i> <sup>®</sup> .
	<b>Interwencja:</b> ❖ Betametazon dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym (0,64 mg + 20 mg) /g) w postaci roztworu stosuje się na zmienioną chorobowo skórę raz lub dwa razy na dobę.	Dawka ocenianej interwencji zgodna z ChPL produktu leczniczego <i>Salbetan</i> <sup>®</sup> oraz rejestracją w Polsce.
	<b>Komparator:</b> ❖ Klobetazol w postaci roztworu; ❖ Kalcypriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu.	Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi), jak i został skonsultowany oraz potwierdzony opinią eksperta medycznego.
	<b>Punkty końcowe:</b> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą	Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich



Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<p>następujące istotne klinicznie punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Odpowiedź na leczenie;</li> <li>❖ Niepowodzenie leczenia;</li> <li>❖ Poprawa zmian łuszczykowych definiowanych m.in. jako: zaczerwienienie zliszajowacenie (lichenizacja), łuszczenie się, świąd*, pieczenie i ból;</li> <li>❖ Utraty pacjentów z badania;</li> <li>❖ Zdarzenia/działania niepożądane.</li> </ul> <p>*Liczne dowody naukowe wskazują, iż czynnikami negatywnie wpływającymi na jakość życia pacjentów z łuszczycą była obecność świądu. Z uwagi na to, że świąd ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczycą, należy zwracać uwagę na ocenę nasilenia świądu u pacjentów z łuszczycą. Co potwierdza również ekspert medyczny, twierdząc, że świąd jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia.</p> <p><b>Rodzaj badania</b></p> <p>Analiza efektywności klinicznej (eksperymentalnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Randomizowane badania kliniczne</li> </ul> <p>Do analizy włączano badania <u>opublikowane</u> w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:</p> <p>Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA</p> <p>Uzupełniająco do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, włączono również badania obserwacyjne/postmarketingowe, analizujące ocenianą interwencję w populacji z łuszczycą owłosionej skóry głowy i innymi dermatozami.</p> <p>Analiza skuteczność praktyczna:</p> <p>Analiza skuteczności praktycznej zostanie oparta na identyfikacji badań obserwacyjnych (prospektywnych oraz retrospektywnych, postmarketingowe) analizujących BET/SAL w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.</p>	<p>i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej, opinii ekspertów medycznych oraz zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.</p>
	<p><b>Filtry:</b> Tak</p>	<p>1) Językowe: angielski, polski</p>
Kryteria wykluczenia	<p><b>Populacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację np. pacjenci poniżej 18 r.ż., azjaci, afroamerykanie**.</li> </ul> <p>**Łuszczyca jest przewlekłą, mediowaną przez układ immunologiczny, zapalną oraz nawrotową chorobą skóry. Częstość jej występowania różni się w zależności od szerokości geograficznej, przynależności rasowej, czy etnicznej i dotyczy około 2% populacji ogólnej na świecie, 1-3% populacji Europy oraz Stanów Zjednoczonych<sup>3</sup>.</p>	

<sup>3</sup> Neneman Anna, Adamski Zygmunt. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 447–453. 29. Uniwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Wydział Nauk o Zdrowiu. Poznań 2011.

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ BET/SAL podawany w postaci kremu i maści.</li> </ul>	
	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki;</li> <li>• Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (niespójność, niepełne dane źródłowe).</li> </ul>	
	<p><u>Rodzaj badania (analiza główna: efektywność eksperymentalna):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Badania pierwotne bez randomizacji;</li> <li>❖ Badania przedkliniczne;</li> <li>❖ Opis przypadku (case study);</li> <li>❖ Publikacja w języku innym niż predefiniowany;</li> <li>❖ Badania w postaci abstraktów i posterów, konferencyjnych, listy, komentarze;</li> <li>❖ Badania nieopublikowane.</li> </ul>	

## 7.5. Ocena wiarygodności

### Wiarygodność wewnętrzna

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [1]

Ocena wiarygodności badań uwzględniała następujące narzędzia:

- dla randomizowanych badań klinicznych - skala JADAD [18] oraz wg kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* [12] przy użyciu programu *Review Manager 5.3*;
- dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną - kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [47];
- dla badań niekomparatywnych - skala NICE [41].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) – szczegóły przedstawiono w załączniku 15.6.3 [11]

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTMiT. [1]

### Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna, czyli określenie jak wyniki z badań włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej można odnieść do codziennej praktyki klinicznej oceniono pod kątem: reprezentatywności populacji w badaniach klinicznych w stosunku do populacji docelowej; podobieństwa ocenianej interwencji do tej stosowanej w praktyce klinicznej; zbieżności wyników obserwowanych w badaniach klinicznych z wynikami oczekiwanymi w praktyce. [1]

## 7.6. Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

### 7.6.1. Analiza statystyczna

#### *Porównanie bezpośrednie*

Ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager 5.3*.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi lub ciągłymi.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz *Cochrane Collaboration* do oceny danych dychotomicznych obliczono parametry względne [1, 12]:

- Ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) lub korzyść względną (ang. *relative benefit*, RB);

W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczono parametry bezwzględne [1, 12]:

- NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*).

Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*) i/lub poziomem istotności. [1, 12]

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczono iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*). [12]

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych [12].

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, wyniki prezentowano w formie opisowej (liczby i odsetki pacjentów) oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań.

#### *Porównanie pośrednie*

W przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „*head to head*”) przeprowadzano analizę pośrednią. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przeprowadzano analizę jakościową wyników (proste zestawienie badań bez dostosowania, ang. *naïve comparison*). [1]



## 7.7. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych: rejestr *ClinicalTrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „betamethasone and salicylic acid”. Ostatnie wyszukiwania przeprowadzono do dn. 12.09.2017 r. Informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku 15.5.

W wyniku przeszukiwania rejestrów odnaleziono łącznie 4 badania w rejestrze [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Nie odnaleziono badań w rejestrze [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

W bazie *EU Clinical Trials Register* zidentyfikowano badanie o akronimie *EudraCT numer 2010-024033-24*, które stanowi randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio porównujące dwa preparaty zawierające BET/SAL w postaci roztworu oraz z placebo w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Wyniki zaczerpnięte z badań nieopublikowanych stanowią duże ograniczenie przeprowadzonych analiz. Należy zaznaczyć, iż wyniki dostępne na stronach ww. rejestrów zawierają dane niepełne, nierecenzowane oraz mogące zawierać błędy, dlatego też nie mogą same w sobie (tzn. bez dodatkowych danych w postaci pełno tekstowej publikacji) stanowić podstawy analizy. Zatem powyższe badanie nie zostanie uwzględnione w analizie klinicznej niniejszego raportu.

## 8. Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

### 8.1. Zidentyfikowane badania dla ocenianej interwencji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 1 811 abstraktów, wśród których 3 badania pełnotekstowe (*Hillström 1982, Hillström 1978, Fredriksson 1976*) oceniające BET/SAL oraz 3 badania (*Jemec 2008, van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009/Ortonne 2009*) oceniające KAL/BET spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Publikacja *Hillström 1978* [14] zawiera opis dwóch badań, z czego jedno jest badaniem RCT i będzie dalej nazywane *Hillström 1978a*, z kolei drugie jest badaniem obserwacyjnym bez grupy kontrolnej i będzie dalej nazywane *Hillström 1978b*. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [28], zgodnym z zaleceniami QUOROM [27]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

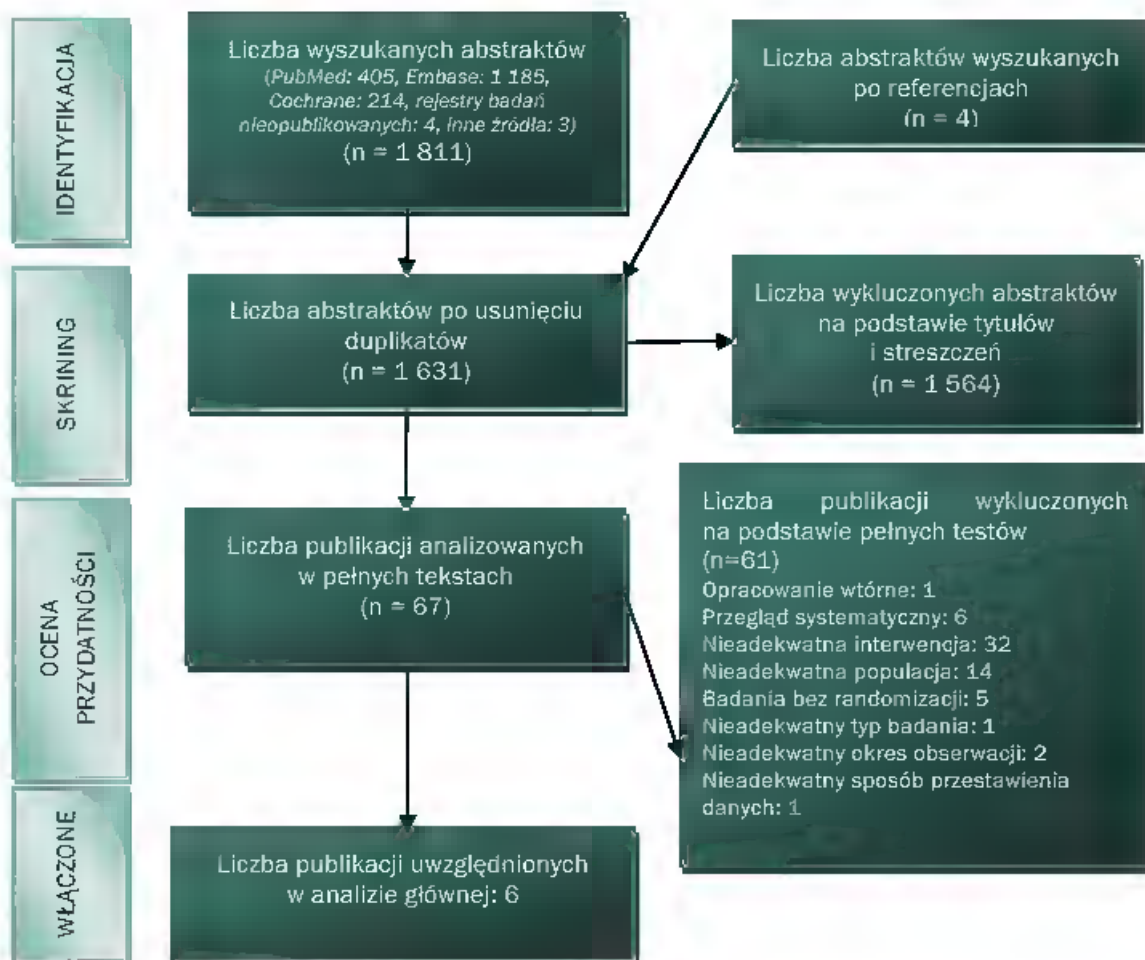


Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [28]

## 9. Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym

### 9.1. Zastosowane podejście

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 RCT (*Curley 1990* [7], *Hillström 1982* [13], *Hillström 1978a* [14], *Fredriksson 1976* [9]) analizujące ocenianą interwencję BET/SAL w postaci roztworu na skórę, w których populację stanowili pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Populacje uwzględnione w ww. badaniach są zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla preparatu *Salbetan*<sup>®</sup> oraz z wnioskowanym wskazaniem.

Tabela 7 Charakterystyka zidentyfikowanych badań klinicznych dla (BET/SAL) w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy

Badanie	Populacja	N	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Metodyka badania
<i>Curley 1990</i>	Pacjenci z łuszczycą oraz innymi dermatozami reagującymi na sterydy w szczególności zlokalizowane na owłosionej skórze głowy	56	BET/SAL: 0,05% betametazonu dipropionianu w połączeniu z 2% kwasem salicylowym w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie	BET: 0,05% betametazonu walerianianu (roztwór)	3 tyg.	RCT, <i>double-blind</i>
<i>Hillström 1982</i>	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	51	BET/SAL: 0,05% betametazonu dipropionianu w połączeniu z 2% kwasem salicylowym w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie	KLO: 0,05% klobetazolu w postaci roztworu (płynu) podawany dwa razy dziennie	3 tyg.	RCT, <i>double-blind</i>
<i>Hillström 1978a</i>	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	78	BET/SAL: 0,05% betametazonu dipropionianu w połączeniu z 2% kwasem salicylowym w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie	BET: walerianian betametazonu w postaci roztworu	3 tyg.	RCT, <i>double-blind</i>
<i>Fredriksson 1976</i>	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	90	BET/SAL: 0,05% betametazonu dipropionianu w połączeniu z 2% kwasem salicylowym w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie	BET: dipropionian betametazonu (0,05%) w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie	4 tyg.	RCT, <i>double-blind</i>

Badanie	Populacja	N	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Metodyka badania
				Acetonid triamcynolonu + 2% kwas salicylowy postaci roztworu podawany dwa razy dziennie		

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne *Hillström 1982* bezpośrednio porównujące BET/SAL z KLO w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.
- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośrednich porównań analizowanych interwencji BET/SAL względem KAL/BET.

Ze względu, iż nie odnaleziono RCT dla porównania BET/SAL vs KAL/BET przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla KAL/BET pod kątem identyfikacji badań dla przeprowadzenia analizy pośredniej.

Kryteria włączenia badań dla KAL/BET do analizy pośredniej:

- Populacja: dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy;
- Interwencja: kalcytopriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu;
- Komparator: brak ograniczeń;
- Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 5 RCT (*Jemec 2008* [19], *Kragballe 2009* [20]/*Ortonne 2009* [35], *van de Kerkhof 2009* [45], *Luger 2008* [22], *Buckley 2008* [4]), w których bezpośrednio porównywano: KAL/BET z PL, KAL/BET z KAL oraz KAL/BET z BET w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Tabela 8 Charakterystyka zidentyfikowanych badań klinicznych dla (KAL/BET)

Badanie	Populacja	N	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Metodyka badania
<i>Jemec 2008</i>	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	1505	KAL/BET: 50 µg/g kalcytopriolu w połączeniu z 0,5 mg/g propionianem betametazonu w postaci żelu podawany raz dziennie	BET: propionian betametazonu KAL: kalcytopriol PL: placebo Wszystkie ww. interwencje w postaci żelu podawane raz dziennie	4, 8 tyg.	Wieloośrodkowe RCT, <i>double-blind</i>



Badanie	Populacja	N	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji	Metodyka badania
<i>Kragballe 2009/Ortonne 2009</i>	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	312	KAL/BET: 50 µg/g kalcypotriolu w połączeniu z 0,5 mg/g propionianem betametazonu w postaci żelu podawany raz dziennie	KAL: kalcypotriol jako roztwór na skórę podawany dwa razy dziennie	4, 8 tyg.	Wieloośrodkowe RCT, z pojedynczym zaślepieniem
<i>van de Kerkhof 2009</i>	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	1418	KAL/BET: 50 µg/g kalcypotriolu w połączeniu z 0,5 mg/g propionianem betametazonu postaci żelu podawany raz dziennie	PL: placebo w postaci żelu podawane raz dziennie	4, 8 tyg.	Wieloośrodkowe RCT, <i>double-blind</i>
<i>Luger 2008</i>	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	869	KAL/BET: 50 µg/g kalcypotriolu w połączeniu z 0,5 mg/g propionianem betametazonu w postaci żelu podawany raz dziennie	KAL: kalcypotriol jako żel podawany raz dziennie w razie potrzeby	52 tyg.	Wieloośrodkowe RCT, <i>double-blind</i>
<i>Buckley 2008</i>	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	218	KAL/BET: 50 µg/g kalcypotriolu w połączeniu z 0,5 mg/g propionianem betametazonu w postaci żelu podawany raz dziennie	BET: propionian betametazonu podawany raz dziennie w postaci żelu	8 tyg.	Wieloośrodkowe RCT, <i>double-blind</i>

BET - propionian betametazonu; KAL – kalcypotriol; PL- placebo

Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby analizy włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Badania *Luger 2008* oraz *Buckley 2008* przedstawiają wyniki wyłącznie dla dłuższego okresu obserwacji, a zatem nie zostaną uwzględnione w dalszej części analizy. W badaniach dla KAL/BET (*Jemec 2008*, *Buckley 2008*) odnaleziono wspólną grupę referencyjną, jaką jest BET (dipropionian betametazonu). Przy czym schemat dawkowania i postać betametazonu różni się pomiędzy badaniami z ramienia BET/SAL vs KAL/BET (2 razy dziennie vs raz dziennie i roztwór vs żel).

Ostatecznie na podstawie przeanalizowanych danych analitycy zaobserwowali istotne przeciwwskazania do zastosowania takiego podejścia m.in ze względu na: dawkowanie BET, różnice w liczebności populacji pacjentów włączonych do badań, odmienne punkty końcowe oraz uwzględnione okresy obserwacji zastosowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9 Analiza pośrednia - ograniczenia

Badania KAL/BET		Badania BET/SAL	
Parametr	Jemec 2008	Frederiksson 1976	
Porównanie	KAL/BET vs BET vs KAL vs PL	BET/SAL vs BET	
Populacja	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy	
Liczoność populacji	1505	90	
Komentarz	Ograniczenie: liczebność badanych prób znacząco różni się pomiędzy badaniami BET/SAL a KAL/BET.	Populacja włączona do badań jest zbieżna.	
Wspólna grupa referencyjna (BET)	BET raz dziennie	BET dwa razy dziennie	
Komentarz	Odmietniony schemat dawkowania preparatów (raz dziennie vs dwa razy dziennie)		
Punkty końcowe/skuteczność kliniczna	Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza - IGA (wyleczenie lub łagodna postać choroby)	Poprawa zmian łuszczycowych, Całkowita odpowiedź na leczenie definiowana jako: wyleczenie, poprawa. Niepowodzenie leczenia	
Punkty końcowe/bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane Rezygnacje z leczenia. Wyniki wyłącznie po 8 tyg. terapii.	Zdarzenia niepożądane Rezygnacje z leczenia	
Komentarz	Ograniczenie: definicje punktów końcowych, sposób przedstawiania wyników, profil bezpieczeństwa oceniany w innych okresach obserwacji		
Okres obserwacji	4, 8 tyg.	4 tyg.	
Komentarz	Ograniczenie: brak możliwości porównania profilu bezpieczeństwa ze względu na różne okresy obserwacji		

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą (BET/SAL) i komparator (KAL/BET) tj. badań typu „head to head”, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich, jak również pośrednich, możliwe jest wykonanie analizy jakościowej wyników (czyli zestawienie danych odrębnych, ze zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej BET/SAL oraz uwzględnionego komparatora KAL/BET) w analizowanym wskazaniu (łuszczyca owłosionej skóry głowy), bez ilościowych wskaźników różnic, czyli proste porównanie badań bez dostosowania. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz wytycznymi AOTMiT.

Zatem do analizy jakościowej zostaną włączone badania kliniczne, w których:

- ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przedstawiona dla okresu leczenia wynoszącego nie dłużej niż 4 tyg.;
- populację pacjentów stanowią osoby z łuszczycą owłosionej skóry głowy;
- punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, które były zbliżone w uwzględnionych badaniach klinicznych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 RCT (*Curley 1990, Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976*) analizujące ocenianą interwencję BET/SAL w postaci roztworu na skórę, w których populację stanowili pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Publikacja *Curley 1990* nie została włączona do dalszej analizy ze względu na ograniczenia wynikające z niespójności danych w publikacji (prezentowanych wyników) oraz niepełnych danych źródłowych. Do badania włączono pacjentów zarówno z łuszczycą owłosionej skóry głowy, jak i innymi dermatozami. W publikacji podano wyłącznie informację o całkowitej liczbie pacjentów (łuszczyca i inne dermatozy) włączonych do poszczególnych grup terapeutycznych, bez wskazania ilu chorych było z łuszczycą. W publikacji *Curley 1990* poddano również ocenie odpowiedź na leczenie zdefiniowaną przez autorów wg 5-stopniowej skali: od wyleczenia „cured” do pogorszenia „worse”. Wyniki dla tego punktu końcowego zostały przedstawione wyłącznie w formie graficznej bez podania liczby pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy w analizowanych grupach terapeutycznych. Ponadto, istnieje rozbieżność pomiędzy definicją analizowanego punktu końcowego przedstawioną w formie graficznej (*cured, marked improvement, improvement/no change*), a definicją zawartą w opracowaniu (*cured, worse*).

---

Z kolei 3 RCT (*Jemec 2008, Kragballe 2009/Ortonne 2009, van de Kerkhof 2009*) dla analizowanego komparatora (KAL/BET) spełniały założone kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badania *Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976, Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009* są kluczowymi (głównymi) badaniami włączonymi do analizy klinicznej (dla porównania BET/SAL vs KAL/BET), a ich wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.



## 9.2. Porównanie betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym z klobetazolem

### 9.2.1. Metodyka badania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badania kliniczne w schemacie grup równoległych *Hillström 1982* [13] bezpośrednio porównujące BET/SAL z KLO w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

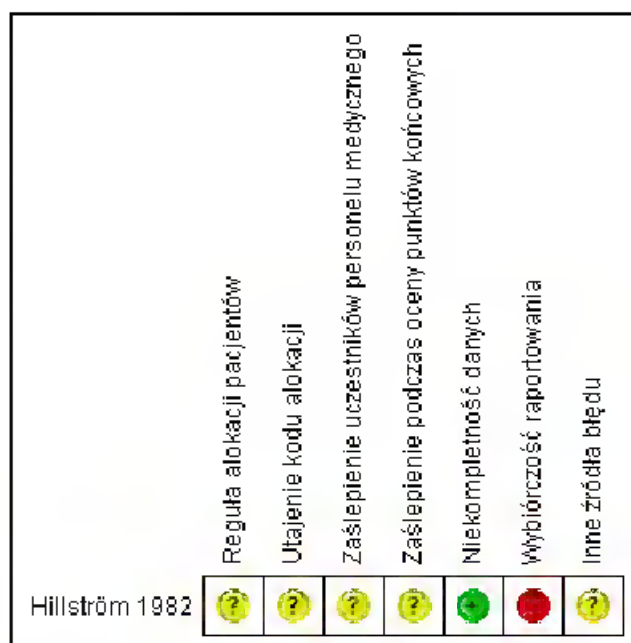
Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje osoby powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Średnia wieku pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 36 lat. Na podstawie zidentyfikowanego dowodu naukowego (*Hillström 1982*) możemy wyniki z badania odnieść do populacji całkowitej (czyli zgodnej z wnioskiem refundacyjnym i ChPL).

Włączone badanie stanowi prospektywne, badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem (*double-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

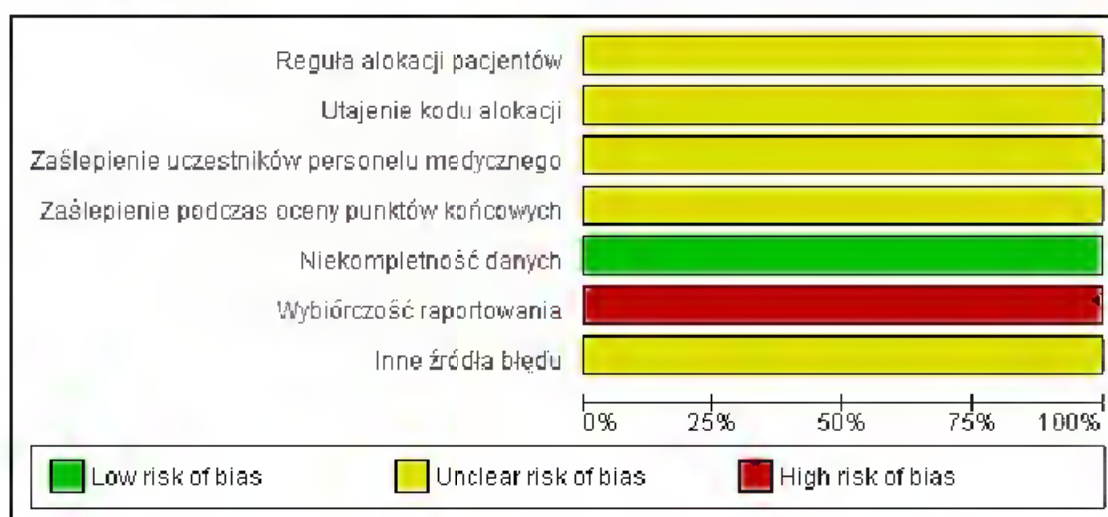
Badanie *Hillström 1982* otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia.

Przeprowadzona analiza wiarygodności wg *Cochrane Handbook* wskazuje, że potencjalnym źródłem błędu w badaniu *Hillström 1982* jest brak informacji na temat: zastosowanej reguły alokacji pacjentów, zaślepienia personelu lub pacjenta, zaślepienia podczas oceny punktów końcowych. Ponadto, stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia błędu raportowania.

Szczegółowe dane zawarto na poniższych diagramach.



Wykres 1 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Hillström 1982)



Wykres 2 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Hillström 1982)

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badania włączonego do analizy głównej.

Tabela 10 Metodyka badania (Hilström 1982)

Metodyka	Hilström 1982
ID badania/nazwa	Hilström 1982
Sponsor	Brak informacji
Stan upublicznienia / inne źródła	Hilström L, Pettersson L, Svensson L. Comparison of betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) and clobetasol propionate lotion (Dermovate) in the treatment of psoriasis of the scalp. J Int Med Res. 1982;10(6):419-22.
Miejsce badania (liczba ośrodków)	Szwecja. Brak informacji (najprawdopodobniej 1 ośrodek)
Rodzaj i typ badania	Klasyfikacja AOTMT: II A; Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych, podwójne zaślepienie (double-blind)
Okres leczenia/ obserwacji	3 tygodnie
Populacja	Zgodna ze wskazaniem wnioskowanym oraz zawierająca się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Salbetan® 53 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy
Interwencja	BET/SAL: 0,05% betametazonu dipropionianu w połączeniu z 2% kwasem salicylowym w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie
Komparator	KLO: 0,05% klobetazolu w postaci roztworu (płyn) podawany dwa razy dziennie
Efekty zdrowotne	Poprawa zmian łuszczykowych: zaczerwienienie zliszajowacenie (lichenizacja), łuszczenie się, świąd, pieczenie i ból; Całkowita odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy (wyleczenie, znaczna poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa lub niepowodzenie leczenia); Zdarzenia niepożądane: Utraty pacjentów z badania

Metodyka	Hilström 1982
Opis metody randomizacji	Brak opisu
Opis metody zaślepienia	Brak opisu
Zaślepienie	TAk; Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i> ).
Testowana hipoteza	Autorzy badania w zakresie analizowanego porównania nie przedstawili testowanej hipotezy badawczej. Ocena analityków: hipoteza wyższości ( <i>superiority</i> ) BET/SAL nad KLO.
Wielkość próby	Brak informacji
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji
Utrata pacjentów	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: 2 pts. niespełniających kryteriów włączenia (przed randomizacją do badania); 1 pt nie został włączony do analizy skuteczności klinicznej z powodu współwzrostającej terapii metotreksatem; BET/SAL nie utraciono żadnego pacjenta; KLO-utracono 2 pacjentów
Populacja ITT	Nie zachowano zarówno w analizie skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa. Do badania włączono łącznie 53 pacjentów, przy czym wyniki zostały podane dla 50 chorych.
LIADAD	3/5: Średnia wiarygodność badania ze względu na brak opisów metody randomizacji oraz podwójnego zaślepienia.
Wiarygodność wg Cochrane Collaborator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niejasne ryzyko wystąpienia błędów selekcji,</li> <li>Niejasne ryzyko wystąpienia błędów wykonania,</li> <li>Niejasne ryzyko wystąpienia błędów detekcji,</li> <li>Wysokie ryzyko wystąpienia błędów raportowania,</li> <li>Niskie ryzyko wystąpienia błędów utraty,</li> <li>Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów.</li> </ul>



### 9.2.2. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do analizy (*Hillström 1982*).

Tabela 11 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (*Hillström 1982*)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Hillström 1982</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w ciąży;</li> <li>Pacjenci z wirusowymi lub bakteryjnymi infekcjami skóry;</li> <li>Pacjenci stosujący jakiegokolwiek leki mogące mieć wpływ na przebieg łuszczycy.</li> </ul>

Tabela 12 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Hillström 1982*)

Badanie	Charakterystyka
<i>Hillström 1982</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.</li> <li>51 pacjentów (23 mężczyzn i 28 kobiet); średnia wieku 36 lat</li> </ul>

W badaniu *Hillström 1982* nie podano szczegółowych informacji odnośnie charakterystyk wyjściowych pacjentów. Zawarto jedynie informacje, iż analizowane grupy terapeutyczne nie różniły się między sobą pod względem cech demograficznych i klinicznych (tj. płci, czasu trwania choroby, obszaru zajęcia skóry głowy łuszczycą).

Liczebność populacji badania *Hillström 1982* wynosiła 51 pacjentów. Kryteria włączenia do badania *Hillström 1982* obejmują pacjentów ze średnią wieku wynoszącą 36 lat z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż populacja zawarta w analizowanym badaniu zawiera się w populacji wskazanej w ChPL jak i wniosku refundacyjnym.

### 9.2.3. Interwencja

Opis ocenianej interwencji we włączonym badaniu (*Hillström 1982*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13 Charakterystyka interwencji (Hillström 1982)

Badanie	Opis interwencji	Okres obserwacji
Hillström 1982	<p>Pacjentów losowo przydzielono do 2 grup terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BET/SAL: dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu (30 ml roztworu – 1 butelka) podawany dwa razy dziennie, 4 butelki na tydzień, po każdym tygodniu pacjenci otrzymywali kolejne 4 butelki leku (do 12 butelek w czasie całego okresu obserwacji);</li> <li>• KŁO: klobetazol propionianu w postaci roztworu po 30 ml roztworu (1 butelka) podawany dwa razy dziennie, 4 butelki na tydzień, po każdym tygodniu pacjenci otrzymywali kolejne 4 butelki leku (do 12 butelek w czasie całego okresu obserwacji).</li> </ul>	3 tyg.

Zgodnie z ChPL dla produktu *Salbetan*<sup>®</sup> preparat stosuje się na zmieniono chorobowo skórę raz lub dwa razy na dobę. Czas stosowania produktu nie powinien być dłuższy niż 3 tyg. W analizowanym badaniu czas terapii BET/SAL wynosił 3 tyg. W przypadku wcześniejszego wyleczenia pacjent mógł zakończyć leczenie przed planowanym zakończeniem badania.

Dawkowanie oraz długość leczenia przedstawione we włączonym badaniu jest zgodne z ChPL zarówno dla ocenianej interwencji jak i wybranego komparatora.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż dawkowanie BET/SAL jest zgodne z ChPL dla produktu *Salbetan*<sup>®</sup>, a przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za odpowiedni do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

#### 9.2.4. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przestawione w ocenie efektywności klinicznej BET/SAL.

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych.

Tabela 14 Charakterystyka punktów końcowych (Hillström 1982)

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
<b>Odpowiedź na leczenie</b>		
Hillström 1982	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie wg badaczy definiowana na podstawie poniższej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wyleczenie: Całkowita remisja zmian i objawów;</li> <li>2. Poprawa:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Wyrażna – powyżej 70%;</li> <li>b. Umiarkowana – pomiędzy 30-70%;</li> <li>c. Niewielka – 30% lub mniej.</li> </ol> </li> <li>3. Niepowodzenie leczenia: brak zmian lub pogorszenie.</li> </ol> <p>Wyniki dla wyleczenia przedstawiono dla 1, 2, 3 tyg. okresu obserwacji.</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>
<b>Poprawa zmian łuszczykowych</b>		
Hillström 1982	<p>Poprawa zmian łuszczykowych: (stwardnienie, zliszajowacenie (lichenizacja), powstawanie strupów, <u>świąd</u>, łuszczenie się skóry, i ból).</p> <p>Komentarz: Liczne dowody naukowe wskazują, iż czynnikami negatywnie wpływającymi na jakość życia pacjentów z łuszczyką była obecność świądu. Z uwagi na to, że świąd ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczyką, należy zwracać uwagę na ocenę nasilenia świądu u pacjentów z łuszczyką.</p> <p>Wyniki przedstawiono dla 3 tyg. okresu obserwacji.</p>	<p>Wartość statystyczna (p)</p>
<b>Bezpieczeństwo</b>		
<b>Zdarzenia niepożądane</b>		
Hillström 1982	<p>Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.</p> <p>Wyniki przedstawiono dla 3 tyg. okresu obserwacji.</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>
<b>Poziom stężenia kortyzolu w osoczu</b>		
Hillström 1982	<p>Poziom stężenia kortyzolu w osoczu po zastosowaniu analizowanych interwencji.</p>	<p>Opisowo</p>
<b>Utrata pacjentów badania</b>		
Hillström 1982	<p>Liczby i odsetki pacjentów, których utracono z badania.</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów</p> <p>RB/RR (95% CI)</p>

Głównym punktem końcowym w analizowanym badaniu była odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy definiowana jako wyleczenie, poprawa lub niepowodzenie leczenia. Zgodnie z opinią eksperta medycznego odpowiedź na

leczenie jest najważniejszym punktem końcowym z punktu widzenia zarówno lekarza jak i samego pacjenta.

W badaniu *Hillström 1982* analizowano również poprawę zmian łuszczykowych, w tym świąd skóry. Łuszczyca jest chorobą nie związaną ze śmiertelnością, należy jednak zwrócić uwagę, iż jest to choroba znacznie obniżająca jakość życia. Z racji tego jako punkt końcowy odnoszący się do zależnej od zdrowia jakości życia należy uwzględnić występowanie świądu. Liczne dowody naukowe wskazują, iż czynnikami negatywnie wpływającymi na jakość życia pacjentów z łuszczyką była obecność świądu. Z uwagi na to, że świąd ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczyką, należy zwracać szczególną uwagę na ocenę nasilenia świądu u tych pacjentów. [30] Potwierdza to również ekspert medyczny, który wskazuje, że świąd jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia.

W analizie bezpieczeństwa w badaniu *Hillström 1982* uwzględniono: utraty pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane ogółem.

Wszystkie ww. punkty końcowe zostały potwierdzone przez eksperta medycznego jako istotne klinicznie w kontekście omawianej jednostki chorobowych, w której nadrzędnym celem leczenia jest poprawa ocenianej zmiany.

### 9.2.5. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych ocenianych w badaniu *Hillström 1982*:

- Całkowita odpowiedź na leczenie wg badacza definiowaną jako: wyleczenie (tj. całkowita remisja zmian i objawów); poprawa (wyraźna – powyżej 70%; umiarkowana – pomiędzy 30-70%; niewielka – 30% lub mniej), niepowodzenie leczenia (tj. brak zmian lub pogorszenie). Wyniki zostały przedstawione dla poszczególnych składowych odpowiedzi na leczenie.
- Poprawa zmian łuszczykowych (tj. stwardnienie, zliszajowacenie (lichenizacja), powstawanie strupów, świąd, łuszczenie się skóry, i ból).

Należy podkreślić, iż świąd, który oceniono w badaniu jako punkt końcowy dotyczący poprawy zmian łuszczykowych ma znaczący wpływ na jakość życia pacjentów z łuszczyką. Potwierdza to ekspert medyczny, który wskazuje, że świąd jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia.

Wyniki z badania *Hillström 1982* nie zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Zatem analiza ITT nie została zachowana.



### 9.2.6. Wyleczenie (całkowita remisja objawów i zmian)

W badaniu *Hillström 1982* oceniono wyleczenie, czyli całkowitą remisję objawów i zmian łuszczykowych. Wyniki przedstawiono dla 3 okresów obserwacji: 1, 2, 3 tyg.

Szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15 Wyniki skuteczności klinicznej: wyleczenie (całkowita remisja zmian i objawów), BET/SAL vs KLO (*Hillström 1982*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	GRADE
<i>Hillström 1982</i>	Wyleczenie (całkowita remisja zmian i objawów)	1 tydz.	BET/SAL	25	3 (12)	0,75 (0,19; 3,01)	Średnia <sup>^</sup>
			KLO	25	4 (16)		
		2 tyg.	BET/SAL	25	13 (52)	0,93 (0,56; 1,55)	Średnia <sup>^</sup>
			KLO	25	14 (56)		
		3 tyg.	BET/SAL	25	21 (84)	1,40 (0,97; 2,01)	Średnia <sup>^</sup>
			KLO	25	15 (60)		

N - Łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; \*Obliczone na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>Analiza ITT niezachowana

Już po 2 tygodniach leczenia u ponad 50% pacjentów z obu analizowanych grup obserwowano wysoką skuteczność działania obu preparatów. Obliczone parametry dla analizowanego punktu końcowego dla 1, 2 tyg. okresu obserwacji nie wykazały znamienności statystycznej wyników. Leczenie BET/SAL wiązało się z większą częstością uzyskania całkowitego wyleczenia po 3 tyg. terapii, niż stosowanie KLO (84% vs 60%). Obliczony parametr korzyści względnej (RB) wynosi 1,40 (95% CI: 0,97; 2,01) i nie wykazuje istotności statystycznej. Najprawdopodobniej przyczyną braku uzyskania istotności statystycznej była zbyt mała liczebność populacji badania. Należy jednak podkreślić, iż BET/SAL wykazują numeryczną wyższość dla analizowanego punktu końcowego w porównaniu z KLO.

### 9.2.7. Wyraźna poprawa i niewielka poprawa objawów

W badaniu *Hillström 1982* analizowano również wyraźną poprawę (powyżej 70%) lub niewielką poprawę (30% lub mniej) po 3 tyg. leczenia.

Szczegółowe dane dla ww. punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16 Wyniki skuteczności klinicznej: wyraźna poprawa (powyżej 70%) oraz niewielka poprawa (30% lub mniej), BET/SAL vs KLO (Hillström 1982)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%) <sup>*</sup>	RB/OR <sup>*</sup> (95% CI)	GRADE
Hillström 1982	Wyraźna poprawa	3 tyg	BET/SAL <sup>†</sup>	25	4 (16)	RB = 1,00 (0,28; 3,56)	Średnia <sup>^</sup>
			KLO	25	4 (16)		
	Niewielka poprawa	3 tyg	BET/SAL <sup>†</sup>	25	0 (0)	OR = 0,14 (0,00; 6,82) <sup>#</sup>	Średnia <sup>^</sup>
			KLO	25	1 (4)		

N - łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; <sup>^</sup>Analiza ITT niezachowana; <sup>\*</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>#</sup>OR obliczono metodą Peto

Obliczona korzyść względna wystąpienia wyraźnej poprawy łuszczycy owłosionej skóry głowy wynosi 1,00 (95% CI: 0,28; 3,56) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Podobnie, obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia niewielkiej poprawy objawów nie wykazuje istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami BET/SAL vs KLO.

### 9.2.8. Niepowodzenie leczenia

Poniżej w tabeli zaprezentowano liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia po 3 tyg od rozpoczęcia terapii. Szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Wyniki skuteczności klinicznej: niepowodzenie leczenia, BET/SAL vs KLO (Hillström 1982)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%) <sup>*</sup>	OR <sup>#</sup> (95% CI)	GRADE
Hillström 1982	Niepowodzenie leczenia	3 tyg	BET/SAL <sup>†</sup>	25	0 (0)	0,12 (0,01; 1,25)	Średnia <sup>^</sup>
			KLO	25	3 (12)		

N - łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; <sup>^</sup>Analiza ITT niezachowana; <sup>\*</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>#</sup>OR obliczony metodą Peto

W grupie BET/SAL nie odnotowano przypadków niepowodzenia leczenia. Z kolei u 3 pacjentów przyjmujących KLO stwierdzono niepowodzenie leczenia. Obliczony iloraz szans metodą Peto nie wykazuje istotności statystycznej. Najprawdopodobniej przyczyną braku uzyskania istotności statystycznej była zbyt mała liczebność populacji włączonej do badania (tj. po 25 pacjentów w grupie).

### 9.2.9. Poprawa zmian łuszczykowych

W badaniu *Hillström 1982* analizowano jako punkt końcowy poprawę zmian łuszczykowych określoną jako stwardnienie, zliszajowacenie (lichenizacja), powstawanie strupów, świąd, łuszczenie się skóry, i ból. Ze względu, iż nie przedstawiono szczegółowych danych (liczby, odsetków) dotyczących omawianego punktu końcowego, nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej. Ponadto, wyniki w publikacji *Hillström 1982* opisano wyłącznie dla objawu jakim jest świąd.

Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej: poprawa zmian łuszczykowych: świąd; BET/SAL vs KLO (*Hillström 1982*)

Badanie	Poprawa zmian łuszczykowych	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Istotność statystyczna (p)	GRADE
<i>Hillström 1982</i>	Świąd	3 tyg.	BET/SAL	25	bd	<0,05	Niska <sup>1</sup>
			KLO	25	bd		

N - łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; <sup>1</sup>Analiza ITT niezachowana; bd-brak danych; <sup>2</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych.

W badaniu *Hillström 1982* wykazano znamienne statystycznie silniejsze działanie przeciwświądowe preparatu BET/SAL po 3 tygodniach leczenia w porównaniu do KLO ( $p < 0,05$ ).

Świąd, który oceniono w badaniu jako punkt końcowy dotyczący poprawy zmian łuszczykowych ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszcycą. Potwierdza to również ekspert medyczny, który wskazuje, że świąd jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia.

### 9.3. Bezpieczeństwo

We włączonym badaniu klinicznych (*Hillström 1982*) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Utrata pacjentów z badania;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Parametry laboratoryjne (poziom kortyzolu w osoczu).

Okres leczenia zastosowany w badaniu wynosił 3 tygodnie. Wyniki z badania *Hillström 1982* nie zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Zatem analiza ITT nie została zachowana.

### 9.3.1. Utrata pacjentów z badania

Autorzy badania *Hillström 1982* analizowali dla 3-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, których utracono z badania.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 19 Wyniki bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania; BET/SAL vs KLO (*Hillström 1982*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%) <sup>*</sup>	OR <sup>#</sup> (95% CI)	GRADE
<i>Hillström 1982</i>	Utrata pacjentów z badania	3 tyg.	BET/SAL	25	0 (0)	0,13 (0,01; 2,14)	Średnia <sup>^</sup>
			KLO	25	2 (8)		

N - łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; <sup>^</sup>Analiza ITT niezachowana; <sup>\*</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>#</sup>OR obliczony metodą Peto

W grupie pacjentów leczonych BET/SAL nie utracono żadnego pacjenta z badania. Natomiast w grupie KLO utracono 2 pacjentów. Obliczony iloraz szans metodą Peto nie wykazuje istotności statystycznej. Najprawdopodobniej przyczyną braku uzyskania istotności statystycznej była zbyt mała wielkość próby.

### 9.3.2. Zdarzenia niepożądane (ogółem)

Autorzy badania *Hillström 1982* analizowali dla 3-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 20 Wyniki bezpieczeństwa: Zdarzenia niepożądane ogółem; BET/SAL vs KLO (*Hillström 1982*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%) <sup>*</sup>	RR <sup>*</sup> (95% CI)	GRADE
<i>Hillström 1982</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	3 tyg.	BET/SAL	25	1 (4)	0,50 (0,05; 5,17)	Średnia <sup>^</sup>
			KLO	25	2 (8)		

N - łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; <sup>^</sup>Analiza ITT niezachowana; <sup>\*</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych

U trzech pacjentów (2 w grupie KLO i 1 w grupie BET/SAL) zaobserwowano zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania. W grupie KLO 1 pacjent (z wcześniejszą historią wystąpienia swędzenia po miejscowym stosowaniu terapii kortykosteroidami) przerwał leczenie po 4. dniach w związku z zaostrzeniem się świądu. Z kolei u drugiego pacjenta przyjmującego KLO rozwinął się trądzik. W grupie BET/SAL u 1 pacjenta odnotowano zapalenie



mieszków włosowych. Obliczone ryzyko względne nie wykazuje istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami.

### 9.3.3. Poziom stężenia kortyzolu w osoczu

W badaniu *Hillström 1982* poddano ocenie poziom stężenia kortyzolu w osoczu po zastosowaniu analizowanych interwencji. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące omawianego punktu końcowego.

Tabela 21 Wyniki bezpieczeństwa: poziom stężenia kortyzolu w osoczu; BET/SAL vs KLO (*Hillström 1982*)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Omówienie	GRADE
<i>Hillström 1982</i>	Poziom stężenia kortyzolu w osoczu	3 tyg.	BET/SAL KLO	Poziom kortyzolu w osoczu oceniono u 17 pts. (8-BET/SAL i 9-KLO) biorących udział w badaniu. Przed włączeniem do badania poziom stężenia kortyzolu był poniżej normy u 7 pacjentów, gdzie u 4 z nich w trakcie leczenia poziom kortyzolu w osoczu zmniejszył się. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w poziomie stężenia kortyzolu w żadnej z analizowanych grup terapeutycznych pod koniec trwania leczenia.	Niska <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Analiza ITT niezachowana; <sup>2</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych.

## 9.4. Podsumowanie wyników

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 opublikowane, randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem (*Hillström 1982*) spełniające kryteria włączenia do analizy, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ocenianych interwencji (BET/SAL vs KLO) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Badanie *Hillström 1982* otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia.

Populacja docelowa, której dotyczy wnioski refundacyjny obejmuje osoby powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Średnia wieku pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 36 lat. Zatem populacja uwzględniona w badaniu jest zgodna z populacją docelową, której dotyczy wnioski refundacyjny.

Dawkowanie BET/SAL zaprezentowane w analizowanym badaniu klinicznym jest zgodne z ChPL dla produktu *Salbetan*<sup>®</sup>, a przedstawiony okres obserwacji



w badaniach możemy uznać za odpowiedni do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

Głównym punktem końcowym w analizowanym badaniu była odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy definiowana jako: wyleczenie, poprawa lub niepowodzenie leczenia.

W badaniu *Hillström 1982* analizowano również poprawę zmian łuszczykowych w tym świąd skóry, który jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia.



### 9.5. Porównanie betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym z kalcytopriolu w połączeniu z betametazonem

Do analizy jakościowej (proste zestawienie badań bez dostosowania) dla porównania BET/SAL vs KAL/BET zostaną włączone badania kliniczne w których:

- ocena skuteczności i bezpieczeństwa będzie przedstawiona dla okresu obserwacji wynoszącego nie dłużej niż 4 tyg.;
- populację pacjentów będą stanowić osoby z łuszczyką owłosionej skóry głowy;
- punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa będą zbliżone/zbieżne w uwzględnionych badaniach klinicznych.

W zestawieniu danych zostaną uwzględnione wyłącznie wyniki z badań klinicznych dotyczących ramion stanowiących przedmiot analizy, czyli dla:

- BET/SAL z 3 badań RCT: *Hillström 1982* [13], *Hillström 1978a* [14], *Fredriksson 1976* [9];
- KAL/BET z 3 badań RCT: *Jemec 2008* [19], *Kragballe 2009* [20], *van de Kerkhof 2009* [45].

## 9.6. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej (klinicznej). Metodyka do badania *Hilfström 1982* została przedstawiona w rozdziale 9.2.1

Tabela 22 Metodyka badań dla analizowanej interwencji BET/SAL (*Fredriksson 1976, Hilfström 1978a*)

Metodyka	Opis
<i>Fredriksson 1976</i>	
ID badania/nazwa	<i>Fredriksson 1976</i>
Sponsor	Brak informacji.
Stan upublicznienia	<i>Fredriksson T.: A clinical comparison of three corticosteroid alcoholic solutions in the treatment of psoriasis of the scalp. Pharmatherapeutica, (1976), 1, 252-256.</i>
Miejsce badania (ośrodki)	Szwecja (nie podano informacji).
Rodzaj i typ badania	Randomizowane badanie kliniczne, podwójne zaślepienie ( <i>double-blind</i> ). Klasyfikacja AOTMIT: II A
Okres obserwacji	4 tyg.
Populacja	90 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy (57 mężczyzn i 33 kobiety) w wieku pomiędzy 18. a 64 r.z.
Interwencja	Dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acetonid triamcynolonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem);</li> <li>Dipropionian betametazonu (0,05%) w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem).</li> </ul>
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa zmian łuszczycowych; odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy; zdarzenia niepożądane; utraty pacjentów z badania.</li> </ul>
Randomizacja i opis metody randomizacji	Tak. Brak szczegółowego opisu randomizacji. Pacjentów losowo przydzielono do poszczególnych grup terapeutycznych.

Metodyka	Opis
Zaślepienie i opis metody zaślepienia	Tak. <i>Double-blind</i> (podwójne zaślepienie). Ocenił je interwencje zostały dostarczone w identycznych butelkach i oznaczone wyłączenie numerem pacjenta. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami.
Testowana hipoteza, wielkość próby, ukięcie kodu alokacji	Brak informacji
Utrata pacjentów	Nie utraciono żadnego pacjenta z badania.
Populacja ITT	Tak. Do pełnej analizy efektywności klinicznej w grupie dipropionianu betametazonu + 2% kwas salicylowy zostali włączeni wszyscy randomizowani pacjenci (30).
UADAD	4/5. badanie cechuje wysoka wiarygodność.
ID badania/nazwa	Hilström 1978a
Sponsor	Brak informacji
Stan upublicznienia	Hilström L., Pettersson L.: <i>Studies with betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic®) in psoriasis and seborrheic eczema of the scalp. Current Therapeutic Research. Vol. 24, No. 1, July, 1978.</i>
Miejsce badania (ośrodek)	Szwecja (brak informacji)
Rodzaj i typ badania	Randomizowane badanie kliniczne, podwójne zaślepienie ( <i>double-blind</i> ). Klasyfikacja AOTMIIT: II A
Okres obserwacji	3 tyg.
Populacja	78 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.
Interwencja	Dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu (30 ml roztworu 1 butelka) podawany dwa razy dziennie. Pacjenci otrzymywali 120 ml roztworu na tydzień.

Metodyka	Opis
Komparator	walerianian betametazonu w postaci roztworu (30 ml roztworu – 1 butelka) podawany dwa razy dziennie. Pacjenci otrzymywali 120 mg roztworu na tydzień.
Efekty zdrowotne	<p>                     Odpowiedz na leczenie w ocenie badaczy: poprawa zmian łuszczykowych; akceptacja kosmetyczna; zdarzenia niepożądane; utrata pacjentów z badania                 </p>
Randomizacja i opis metody randomizacji	<p>                     Tak. Brak szczegółowego opisu randomizacji. Pacjentów losowo przydzielono do poszczególnych grup terapeutycznych.                 </p>
Zaslepienie i opis metody zaslepienia	<p>                     Tak. <i>Double-blind</i> (podwójne zaslepienie). Ocenił interwencje zostały dostarczone w identycznych butelkach. Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu oraz badaczami.                 </p>
Testowana hipoteza, wiekość próby, ukrzycie kodu alokacji	<p>                     Brak informacji                 </p>
Utrata pacjentów	<p>                     Tak. Po 3 tyg leczenia utraciono 1 pacjenta w grupie dipropionianu betametazonu. W grupie walerianianu betametazonu nie utraciono żadnego pacjenta.                 </p>
Populacja ITT	<p>                     Nie. W analizie skuteczności klinicznej reguła ITT nie zachowana.                 </p>
UWAGI	<p>                     4/5. Badanie cechuje wysoka wiarygodność.                 </p>



Fredriksson 1976	?	?	?	?	?	?	?
Hillstrom 1978a	?	?	?	?	?	?	?
Hillstrom 1982	?	?	?	?	?	?	?
	Reguła alokacji pacjentów	Utajnienie reguły alokacji	Zaślepienie personelu/pacjenta	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Niekompletność danych	Wybiórczość raportowania	Inne źródła błędów

Wykres 3 Diagram oceny wiarygodności oraz diagram zbiorczej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Fredriksson 1976, Hillstrom 1978a, Hillstrom 1982)

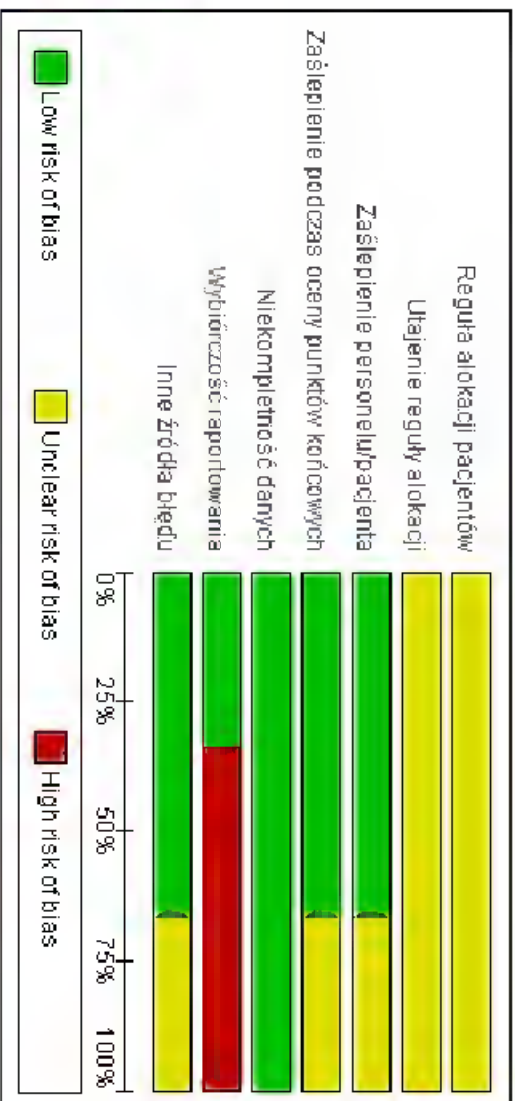


Tabela 23 Metodyka badań dla analizowanego komparatora KAL/SAL (Jemec 2008, van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009)

Jemec 2008	
ID badania/nazwa	Jemec 2008
Sponsor	LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark.
Stan upublicznienia	Jemec GB, Ganstlandt C, Ortonne JP, Poulin Y, Burden AD, de Unamuno P, Berne B, Figueredo A, Austad J. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2008 Sep;59(3):455-63.
Miejsce badania	101 ośrodków w 8 krajach (Kanada, Dania, Francja, Norwegia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania).
Rodzaj i typ badania	Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podwójne zaślepienie (double-blind), w schemacie grup równoległych. Klasyfikacja AOTMIT: II A
Okres obserwacji	2, 4, 8 tyg.
Populacja	1 505 pacjentów w wieku powyżej 18 lat; tuszczyca owłosionej skóry głowy obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy, objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana tuszczyca zwykła tłułowia i/lub kończyn, postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka w ocenie badacza, ocena kliniczna zmian na owłosionej skórze głowy (zaczerwienie, grubość i obecność grudek) w opinii lekarza.
Interwencja	KAL/BET w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KAL w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>• BET w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>• Pl w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> </ul>
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta (IGA, PGA); zmiana w skali TSS; bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
Randomizacja i opis metody randomizacji	Tak. Losowego przydzielenia pacjentów do 4 grup dokonano za pomocą wygenerowanej komputerowo listy kodów.
Zaślepienie i opis metody zaślepienia	Tak. Double-blind (podwójne zaślepienie). Ocenił interwencje zostały dostarczone w identycznych opakowaniach
Testowana hipoteza	Brak informacji.

Wielkość próby	Tak. W celu wykrycia różnicy pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi, potrzebne jest włączenie do grupy KAL/BET oraz BET, 270 pacjentów do grupy KAL oraz 135 do grupy PL.
Ukrycie kodu alokacji	Tak. Randomizacja za pomocą wygenerowanej komputerowo listy kodów sugeruje ukrycie kodu alokacji.
Utrata pacjentów	Tak. Spośród 1 505 randomizowanych pacjentów utracono 195. W trakcie leczenia w grupie KAL/BET z badania wycofano się 61 pacjentów z 541 leczonych, w grupie BET 47 z 556, w grupie KAL 57 z 272, w grupie PL 30 z 136.
Populacja ITT	Tak. Wszyscy zrandomizowani pacjenci w analizowanych grupach terapeutycznych zostali włączeni do pełnej analizy skuteczności klinicznej. Nie. W analizie bezpieczeństwa nie zachowano analizy ITT. Wyniki podano na populację safety set.
UADAD	5/5. Badanie cechuje się najwyższą wiarygodnością.
ID badania/nazwa	van de Kerkhof 2009 NCT00216840/van de Kerkhof 2009
Sponsor	LEO Pharma
Stan upublicznienia	van de Kerkhof PC, Hofmann V, Anstey A et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. <i>Br J Dermatol</i> . 2009 Jan;160(1):170-6.
Miejsce badania (ośrodek)	Kanada, Europa (brak informacji)
Rodzaj i typ badania	Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podwójne zaslepienie (ang. double-blind), w schemacie grup równoległych. Klasyfikacja ADTMIT: II A
Okres obserwacji	2, 4, 8 tyg.
Populacja	1 417 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obejmując co najmniej 10% powierzchni skóry głowy. Objawy kliniczne (lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycą zwykła tło) w/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym w ocenie badacza (GA).
Interwencja	KAL/BET: 50 µg/g kalcyptriolu w połączeniu z 0,5 mg/g propionianem betametazonu w postaci żelu podawany raz dziennie

Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>BET w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>KAL w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>Zmiana w skali TSS: odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta (IGA/PGA); bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
Efekty zdrowotne	
Randomizacja i opis metody randomizacji	Tak. Losowe przydzielenie pacjentów do 3 grup dokonano za pomocą wygenerowanego komputerowo schematu (2:2:1).
Zaślepienie i opis metody zaślepienia	Tak. <i>Double-blind</i> (podwójne zaślepienie). Brak szczegółowych informacji o zaślepieniu. Podano wyłącznie informacje o podawaniu w badaniu aktywnych interwencji o takim samym wyglądzie jak placebo
Testowana hipoteza, wielkość próby	Brak informacji
Ukrycie kodu alokacji	Tak. Randomizacja za pomocą wygenerowanego komputerowo schematu sugeruje ukrycie kodu alokacji.
Utrata pacjentów	Tak. Spośród 1 417 randomizowanych pacjentów utraciono 152. W trakcie leczenia w grupie KAL/BET z badania wycofało się 48 pacjentów z 568 leczonych, w grupie BET 66 z 563, w grupie KAL 38 z 286.
Populacja ITT	Nie. W ocenie skuteczności klinicznej nie zachowano reguły ITT. Tak. w bezpieczeństwie analiza ITT zachowana.
JADAD	5/5. Badanie cechuje się najwyższą wiarygodnością.
ID badania/nazwa	Kragballe 2009/Ottonne 2009
Sponsor	LEO Pharma A/S, Ballerup, Denmark.
Stan upublicznienia	Kragballe K, Hoffmann V, Ottonne JP, Tan J, Nordin P, Segært S. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. <i>Br J Dermatol</i> . 2009 Jul;161(1):159-66. Ottonne JP, Ganslandt C, Tan J, Nordin P, Kragballe K, Segært S. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2009 Aug;23(8):919-26.
Miejsce badania	17 ośrodków w pięciu krajach (Belgia, Kanada, Dania, Francja i Szwecja)

Rodzaj i typ badania	Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, pojedynczo zaslepione (ang. <i>single-blind</i> , <i>investigator-blind</i> ), w schemacie grup równoległych. Klasyfikacja ADMAIT: II A
Okres obserwacji	2, 4, 8 tyg.
Populacja	312 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obejmując co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła łowia (lub kończyń); postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym w ocenie badacza (IGA).
Interwencja	KAL/BET w postaci żelu nakładany na skórę głowy raz dziennie.
Komparator	KAL w postaci roztworu na skórę głowy nakładany dwa razy dziennie
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo terapii (AE), odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta; zmiana w skali TSS, jakość życia (Ortrone 2009).</li> </ul>
Opis metody randomizacji	Tak. Losowe przydzielenie pacjentów do 2 grup dokonano za pomocą wygenerowanego komputerowo schematu (2:1).
Opis metody zaślepienia	Tak. <i>Investigator-blind</i> (ang. <i>single-blind</i> , pojedynczo zaslepione) osoby oceniałe nie wiedziały, który schemat leczenia otrzymują pacjenci, w związku z różnicą w dawkowaniu pomiedzy ocenianymi interwencjami nie można było zastosować schematu podwójnej ślepej próby. Pacjenci wiedzieli jaki lek otrzymują. Opakowania i etykiety znajdujące się na lekach były jednakowe i zostały wydane przez osobę niezależną, która nie brała udziału w ocenie leczenia w celu utrzymania zaślepienia badaczy. Pacjenci zostali poinstruowani, aby w czasie wizyt kontrolnych nie ujawniać badaczom dawkania czy częstości stosowania leku.
Testowana hipoteza	Brak informacji.
Wielkość próby	Tak. Szacowana wielkość próby w grupie KAL/BET to 160-185 pacjentów i 80-93 pacjentów w grupie KAL.
Ukrycie kodu alokacji	Tak. Randomizacja za pomocą wygenerowanego komputerowo schematu sugeruje ukrycie kodu alokacji
Utrata pacjentów	Tak. Spośród 312 pacjentów zrandomizowanych 2 wycofało się z badania dobrowolnie po pierwszej wizycie i nie dostarczyło żadnych danych dotyczących skuteczności ani bezpieczeństwa. W ocenie bezpieczeństwa wzięto pod uwagę 310 pacjentów. Kompletna faza leczenia w grupie KAL/BET ukończyło 190 z 207 pacjentów, natomiast w grupie KAL 82 z 105 (razem utracono 40 pacjentów (13%).
Populacja ITT	Tak. W analizie skuteczności reguła ITT zachowana. Nie. W analizie bezpieczeństwa nie zachowano reguły ITT
JADAD	3/5. Średnia wiarygodność badania ze względu na brak podwójnego zaślepienia.



Jemec 2008	Reguła alokacji pacjentów	●
Kragballe 2009	Utajnienie reguły alokacji pacjentów	●
van de Kerckhof 2009	Zaślepienie personelu/pacjenta	●
	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	●
	Niekompletność danych	●
	Wybiórczość raportowania	●
	Inne źródła błędów	●

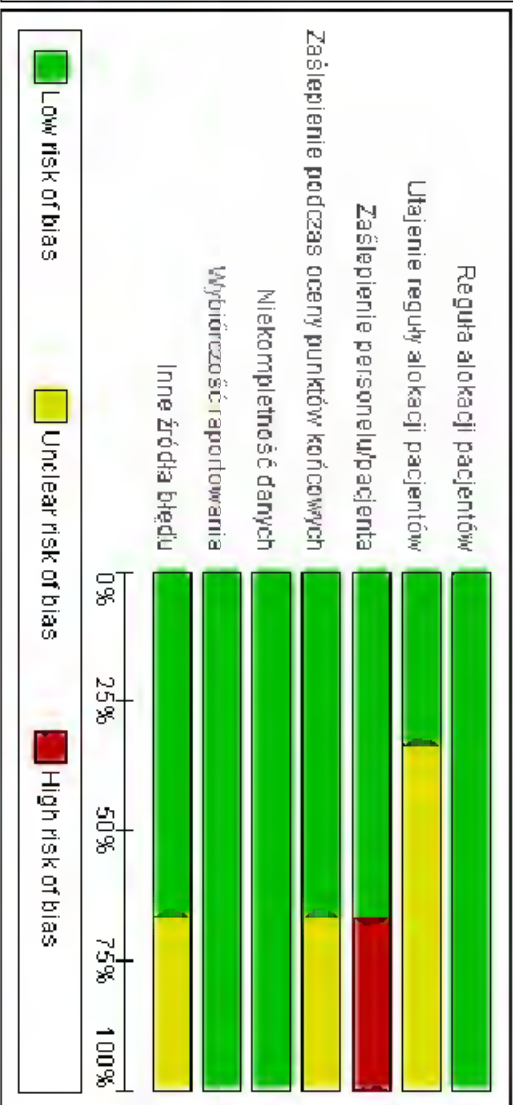


Diagram 1 Diagram oceny wiarygodności oraz diagram zbiorcze oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerckhof 2009)

8

Wszystkie włączone badania (z ramienia BET/SAL oraz KAL/BET) są prospektywnymi badaniami z randomizacją przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych. W większości z nich zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Wyjątek stanowi badanie *Kragballe 2009*, które zostało zaprojektowane jako badanie pojedynczo zaślepienie (ang. *single-blind*). Można zatem stwierdzić, iż prawie wszystkie ww. badania cechuje jednorodność metodologiczna w zakresie procedury randomizacji oraz zaślepienia.

Badania oceniające BET/SAL charakteryzują się średnią (*Hillström 1982*, *Fredriksson 1976*) oraz wysoką (*Hillström 1978a*) wiarygodnością wg skali JADAD. Obniżona punktacja wynikała przede wszystkim z braku opisu metody randomizacji oraz zaślepienia (*double-blind*). Dwa badania kliniczne z ramienia KAL/BET (*Jemec 2008*, *van de Kerkhof 2009*) uzyskały maksymalną liczbę punktów (5/5 pkt.), w związku z czym cechuje je wysoka wiarygodność. W badaniach precyzyjnie przedstawiono opis randomizacji, podwójnego zaślepienia oraz utraty z badania. Opracowanie *Kragballe 2009* uzyskało 3 punkty z powodu braku podwójnego zaślepienia.

Przeprowadzona analiza wiarygodności włączonych badań została również wykonana na podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011*. Najniższą wiarygodnością cechuje się badanie *Hillström 1982*, w którym potencjalnym źródłem błędu jest brak informacji dotyczącej utajnienia reguły alokacji, zaślepienia personelu/pacjenta. Ponadto, badanie charakteryzuje się wysokim ryzykiem wybiórczości raportowania.

W badaniu dla ramienia KAL/BET (*van de Kerkhof 2009*) za potencjalne źródło wypaczeń uznano brak informacji na temat zaślepienia podczas oceny punktów końcowych oraz brak informacji o utajnieniu reguły alokacji pacjentów. Pozostałe badanie *Jemec 2008*, *Kragballe 2009* cechowały się niskim ryzykiem wystąpienia większości błędów.

## 9.7. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy. Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów dla badań z ramienia KAL/BET zamieszczono w załączniku 15.1

Tabela 24 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań dla ocenianej interwencji (BET/SAL) oraz komparatora (KAL/BET)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<b>Dla ocenianej interwencji (BET/SAL)</b>	
Hilström 1982	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z tuszczącą owłosioną skórą głowy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w ciąży;</li> <li>Pacjenci z wirusowymi lub bakteryjnymi infekcjami skóry;</li> <li>Pacjenci stosujący jakiegokolwiek leki mogące mieć wpływ na przebieg łuszczycy.</li> </ul>
Hilström 1978a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z tuszczącą owłosioną skórą głowy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety w ciąży;</li> <li>Pacjenci z wirusowymi lub bakteryjnymi infekcjami skóry;</li> <li>Pacjenci stosujący jakiegokolwiek leki mogące mieć wpływ na przebieg łuszczycy.</li> </ul>
Frédriksson 1976	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z tuszczącą owłosioną skórą głowy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gruczoła skóry;</li> <li>Pacjenci z wirusowymi infekcjami skóry;</li> <li>Kobiety w ciąży i karmiące piersią;</li> <li>Pacjenci stosujący jakiegokolwiek leki mogące mieć wpływ na przebieg łuszczycy i/lub maskujące lub imitujące jakiegokolwiek potencjalnie działające niepożądane.</li> </ul>
	<b>Dla komparatora (KAL/BET)</b>	
Jemee 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku powyżej 18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy obejmująca powyżej 10% powierzchni skóry głowy, objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca z wyjątkiem łupieża i/lub kończyn, postać choroby: łagodna, umiarkowana, ciężka lub bardzo ciężka w ocenie badacza</li> <li>ocena kliniczna zmian na owłosionej skórze głowy (zaoziębienie, grubość i obecność grudek) w opinii lekarza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psolaren + PUVA lub promieniowanie Buckleygo w ciągu 4 tyg. przed randomizacją, bakteryjne infekcje skórne, zaburzenia homeostazy wapnia, ciężka niewydolność wątroby lub nerek; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; erytodermia łuszczykowa lub łuszczyca krostkowa; wirusowe, grzybicze lub leczenie biologiczne w ciągu 6 msc. przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian złokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe; leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczykowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii łuszczykowej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy; leczenie systemowe jakiegokolwiek inną terapią mającą potencjalny wpływ na łuszczycę (kortykosteroidy, witamina D, retinoidy, immunosupresanty) w ciągu 4 tyg. przed randomizacją, jakiegokolwiek miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy (wyjątek szampony medyczne i emolienty) na 2 tyg. przed randomizacją, infekcja pasażynicza lub atroficzne zapalenie skóry na owłosionej skórze głowy.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kragballe 2009	<p>Pacjenci w wieku powyżej 18 lat z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obejmującą co najmniej 10% powierzchni skóry głowy objawy kliniczne (zaczernienie, grubość zmian, łuskowatość) lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowi i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym w ocenie badacza (IGA).</p>	<p>Leczenie systemowe, PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 msc. przed randomizacją; niestabilna postać łuszczycy, choroby skóry zaburzające ocenę zmian łuszczycowych; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność nerek lub wątroby; stosowanie leków o potencjalnym wpływie na łuszczycę skóry głowy; ciężka lub okres laktacji; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją.</p>
van 'de Kerkhof 2009	<p>Pacjenci w wieku powyżej 18 lat z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obejmującą co najmniej 10% powierzchni skóry głowy przynajmniej 1 lub więcej objawów klinicznych (zaczernienie, grubość zmian, łuskowatość) w stopniu co najmniej umiarkowanym w ocenie badacza (IGA) lub wcześniej zdiagnozowana łuszczyca zwykła tułowi i/lub kończyn; nasilenie choroby ocenione w stopniu od łagodnego do ciężkiego w ocenie badacza.</p>	<p>Leczenie systemowe jakąkolwiek inną terapią mającą potencjalny wpływ na łuszczycę (kortykosteroidy, witamina D, retinoidy, immunosupresanty) w ciągu 4 tyg. przed randomizacją, jakiegokolwiek miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy (wyłatek szampony medyczne i emolienty) na 2 tyg. przed randomizacją; infekcja pasyżytnicza lub atroficzne zapalenie skóry na owłosionej skórze głowy; erytrodermia łuszczycowa lub łuszczyca krostkowa; wirusowe, grzybicze lub bakteryjne infekcje skóry; zaburzenia homeostazy wapnia; ciężka niewydolność wątroby lub nerek; psolaren + PUVA lub promieniowanie Bucky'ego w ciągu 4 tyg. przed randomizacją; terapia UVB w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; leczenie biologiczne w ciągu 6 msc. Przed randomizacją; miejscowe leczenie zmian zlokalizowanych na skórze głowy lub leczenie miejscowe; leczenie bardzo silnymi GKS zmian łuszczycowych w innych miejscach skóry w ciągu 2 tyg. przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiana terapii towarzyszącej lub ekspozycja na słońce mające wpływ na łuszczycę skóry głowy.</p>

Tabela 25 Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań klinicznych dla ocenianej interwencji (BET/SAL) oraz komparatora (KAL/BET)

Badanie	Charakterystyka
	Dla ocenianej interwencji (BET/SAL)
Hilström 1982	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z łuszczyką owłosionej skóry głowy;</li> <li>• 51 pacjentów (23 mężczyzn i 28 kobiet), średnia wieku 36 lat.</li> </ul>
Hilström 1978a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z łuszczyką owłosionej skóry głowy;</li> <li>• 78 pacjentów.</li> </ul>
Fredriksson 1976	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z łuszczyką owłosionej skóry głowy;</li> <li>• 90 pacjentów (57 mężczyzn i 33 kobiety) w wieku pomiędzy 18 a 64 r.ż.</li> </ul>
	Dla komparatora (KAL/BET)
	1 505 pacjentów z 101 ośrodków w 8 krajach (Kanada, Dania, Francja, Norwegia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania).
	Charakterystyka pacjentów:
	Parametr
	N
	Średnia wieku pacjentów (SD) [zakres]
	Mężczyźni, n (%)
	Kobiety, n (%)
	Rasa kaukaska, n (%)
	Średni czas trwania choroby w latach (SD)
	< 10%
	10%-29%
	30%-49%
	50%-69%
	70%-89%
	90%-100%
	Łagodna
	Umiarkowana
	Ciężka
	Bardzo ciężka
	TSS, średnia (SD)
Jemec 2008	



Badanie	Charakterystyka	
Kragballe 2009	312 pacjentów z 17 ośrodków w pięciu krajach (Belgia, Kanada, Dania, Francja i Szwecja) z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obejmującą co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana łuszczycą zwykłą łowia /lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanymi w ocenie badacza (IGA). Charakterystyka pacjentów: Parametr Liczba pacjentów, N Średnia wieku pacjentów (SD) [zakres] Płeć, mężczyźni, n (%) Rasa kaukaska, n (%) Średni czas trwania choroby w latach, (SD) [zakres] IGA, n (%) Umiarkowana Ciężka Bardzo ciężka TSS, średnia (SD)	KAL/BET żel 207 50,8 (15,3) [18-91] 90 (43,5) 205 (99,0) 18,4 (13,8) [0-62] 113 (54,6) 78 (37,7) 16 (7,7) 7,4 (1,7)
van de Kerkhof 2009		

Kryteria włączenia i wykluczenia z badań z ramienia BET/SAL i ramienia KAL/BET były zbliżone. Do większości badań włączono pacjentów powyżej 18 r.ż. z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Jedynie w badaniu *Hillström 1978a* nie podano wieku pacjentów włączonych do badania. Przy czym należy zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL dla produktu *Salbetan*<sup>®</sup> u dzieci nie wolno stosować produktu dłużej niż przez tydzień. Okres leczenia BET/SAL w analizowanych badaniach klinicznych wynosił od 3 do 4 tyg., zatem należy założyć, iż włączono do nich dorosłych pacjentów.

W publikacjach analizujących KAL/BET włączono chorych, u których łuszczycą obejmowała co najmniej 10% powierzchni skóry głowy, a u ponad 50% pacjentów zdiagnozowano umiarkowaną postać choroby.

Liczba pacjentów w analizowanych próbach klinicznych znacznie różniła się pomiędzy badaniami BET/SAL vs KAL/BET.

W badaniach dla ocenianej interwencji (BET/SAL) nie podano szczegółowych charakterystyk wyjściowych pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż populacja zawarta w badaniach z ramienia BET/SAL jest porównywalna z populacją włączoną do badań dla KAL/BET. Populację włączoną do analizowanych badań klinicznych stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

## 9.8. Interwencja

Poniżej w tabeli przedstawiono dane dla ramion badań (BET/SAL oraz KAL/BET), które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Szczegółowe charakterystyki wszystkich ocenianych interwencji w badaniach klinicznych zamieszczono w załączniku 15.3.

Tabela 26 Charakterystyki interwencji BET/SAL oraz KAL/BET

Badanie	Opis interwencji	Okres leczenia
<b>Dla ocenianej interwencji (BET/SAL)</b>		
<i>Hillström 1982</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu (30 ml roztworu – 1 butelka) podawany dwa razy dziennie. 4 butelki na tydzień, po każdym tygodniu pacjenci otrzymywali kolejne 4 butelki leku (do 12 butelek w czasie całego okresu obserwacji).</li> </ul>	3 tyg.
<i>Hillström 1978a</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu (30 ml roztworu – 1 butelka) podawany dwa razy dziennie. Pacjenci otrzymywali 120 ml roztworu na tydzień.</li> </ul>	3 tyg.
<i>Fredriksson 1976</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem).</li> </ul>	4 tyg.
<b>Dla komparatora (KAL/BET)</b>		
<i>Jemec 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalcypotriol/dipropionian betametazonu w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> </ul>	4 tyg.
<i>Kragballe 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalcypotriol/dipropionian betametazonu w postaci żelu nakładany na skórę głowy raz dziennie.</li> </ul>	4 tyg.
<i>van de Kerkhof 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalcypotriol/dipropionian betametazonu w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> </ul>	4 tyg.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż dawkowanie powyższych interwencji jest zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych zawierających BET/SAL oraz KAL/BET. Natomiast przedstawiony okres obserwacji w badaniach możemy uznać za prawidłowy do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

### 9.9. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które były oceniane w okresie do 4 tyg. obserwacji w uwzględnionych badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji (BET/SAL) oraz komparatora (KAL/BET).

Tabela 27 Charakterystyka punktów końcowych dla ocenianej interwencji (BET/SAL) oraz komparatora (KAL/BET)

Punkt końcowy	Hilström 1982	Hilström 1978a	Fredriksson 1976	Jemec 2008	Kragballe 2009	van de Kerckhof 2009
Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza	<p>Całkowita odpowiedź na leczenie w ocenie badacza:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Wyleczenie: całkowita remisja zmian i objawów;</li> <li>Poprawa:               <ol style="list-style-type: none"> <li>Wyrazna – powyżej 70%;</li> <li>Umiarkowana – pomiędzy 30-70%;</li> <li>Niewielka – 30% lub mniej;</li> </ol> </li> <li>Niepowodzenie leczenia: brak zmian lub pogorszenie.</li> </ol> <p><b>Sposób przedstawienia wyników:</b> liczba i odsetek pacjentów.</p>			<p>Kliniczna odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak objawów (wyleczenie) lub bardzo łagodne objawy</li> </ul> <p><b>Sposób przedstawienia wyników:</b> liczba i odsetek pacjentów.</p>		
Poprawa zmian histyologicznych	<p>Stwardnienie, zliszajowacenie (lichenizacja), strupów, świąd, powstawanie strupów, świąd, nuzszenie się skóry, i ból</p> <p><b>Sposób przedstawienia wyników:</b> wartość statystyczna p</p>			<p>Stwardnienie, zliszajowacenie (lichenizacja), przeczony, stan zapalny, powstawanie strupów, łuszczenie się skóry, świąd i ból</p> <p>Stopień nasilenia w skali od 1 do 3.</p> <p>O-brak</p> <p>1-łagodne</p> <p>2-umiarokowane</p> <p>3-ciężkie</p> <p><b>Sposób przedstawienia wyników:</b> liczba i odsetek pacjentów.</p>		
Jakość życia	<p>Nie oceniano</p>			<p>Nie oceniano</p> <p>Oceniono za pomocą</p> <p>Nie oceniano</p>		

Punkt końcowy	Hilström 1982	Hilström 1978a	Fredriksson 1976	Jemec 2008	Kragballe 2009	van de Kerkhof 2009
					<p>kwestionariusz SF-36; Skindex 16</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> średnia zmiana względem wartości wyjściowej</p>	
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Utrata pacjentów z badania ogółem</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> liczba i odsetek pacjentów</p>	<p>Utrata pacjentów z badania ogółem</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> liczba i odsetek pacjentów</p>	<p>Utrata pacjentów z badania ogółem</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> liczba i odsetek pacjentów</p>	<p>Nie oceniano*</p>		
<p>Zdarzenia niepożądane</p>	<p>Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu preparatu</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> liczba i odsetek pacjentów</p>	<p>Zdarzenia niepożądane po zastosowaniu preparatu oraz akceptowalność kosmetyczna</p>	<p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> opisowo</p>	<p>Nie oceniano*</p>		
<p>Akceptowalność kosmetyczna</p>	<p>Nie oceniano</p>	<p>Akceptowalność kosmetyczna preparatu w ocenie pacjenta</p> <p><u>Sposób przedstawienia wyników:</u> opisowo</p>	<p>Nie oceniano</p>	<p>Nie oceniano</p>		

\* wyniki wyłączone po 8 tyg. leczenia



Jedynym zbieżnym punktem końcowym w uwzględnionych badaniach klinicznych jest odpowiedź na leczenie uzyskiwana po 3-4-tygodniowej terapii ocenianymi interwencjami. Należy jednak podkreślić, iż sposób definiowania ocenianego punktu końcowego nieznacznie różni się pomiędzy badaniami z ramienia BET/SAL, a badaniami z ramienia KAL/BET. Wyniki dla odpowiedzi na leczenie w dowodach naukowych dla BET/SAL analizują osobno poszczególne jej składowe. Najbardziej zbliżonym punktem końcowym jest wyleczenie („cured”), czyli całkowita remisja objawów i zmian. Z kolei odpowiedź na leczenie definiowana w badaniach dla KAL/BET oprócz braku objawów („absent”) uwzględnia dodatkową składową w postaci uzyskania bardzo łagodnej postaci choroby, a zatem możemy spodziewać się przeszacowania wyników w grupie komparatora. Mając na uwadze powyższe ograniczenia, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy zbiorczej dla ww. punktu końcowego z badań: z ramienia BET/SAL i ramienia KAL/BET przyjmując podejście konserwatywne faworyzujące oceniany komparator względem ocenianej interwencji.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że badania *Hillström 1982*, *Hillström 1978a*, *Fredriksson 1976*, *Jemec 2008*, *Kragballe 2009*, *van de Kerkhof 2009* są kluczowymi (głównym) badaniami włączonymi do analizy klinicznej, a jego wyniki będą podstawą analizy efektywności kosztowej.

Badania analizujące KAL/BET przedstawiają wyniki dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (brak objawów lub bardzo łagodna postać choroby) również po 2 tygodniach obserwacji. Zgodnie z ChPL dla produktu zawierającego kalcypotriol w połączeniu z betametazonem zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy. Jest to zbieżne z opinią eksperta medycznego, który również zaleca podawanie KAL/BET w postaci żelu przez okres 4 tyg w celu uzyskania efektu terapeutycznego. A zatem w analizie skuteczności klinicznej zostaną uwzględnione wyniki wyłącznie dla 4 tyg. okresu leczenia.

Wyniki dla profilu bezpieczeństwa w badaniach klinicznych dla KAL/BET zostały przedstawione wyłącznie dla 8-tygodniowego okresu obserwacji. Z kolei w przypadku ocenianej interwencji wyniki przedstawiono po 3-4 tygodniach leczenia. Zatem istnieje możliwość przeszacowania wyników na korzyść ocenianej interwencji (BET/SAL) względem komparatora. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie bezpieczeństwa zostaną przedstawione wyniki wyłącznie dla BET/SAL. Należy dodatkowo podkreślić, iż preparat zawierający KAL/BET w postaci żelu był już przedmiotem oceny AOTMiT. W trakcie prac nad niniejszym projektem nie zidentyfikowano żadnych nowych doniesień naukowych analizujących profil bezpieczeństwa KAL/BET w postaci

żelu w krótkim okresie obserwacji (4 tyg.) w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Wniki dla pozostałych punktów końcowych ocenionych po 3-4 tyg. terapii dla badań z ramienia BET/SAL i KAL/BET zamieszczono odpowiednio w załącznikach 15.1 oraz 15.2.

### 9.10. Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie wyników zbiorczych dla punktu końcowego z zakresu skuteczności klinicznej: odpowiedź na leczenie dla okresu obserwacji wynoszącego od 3 do 4 tyg. Analiza zbiorcza wyników została przygotowana na podstawie danych z 3 badań klinicznych dla BET/SAL (*Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976*) oraz z 3 opracowań dla KAL/BET (*Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009*).

Tabela 28 Analiza skuteczności klinicznej: odpowiedź na leczenie, BET/SAL vs KAL/BET

Interwencja	ID badania	Okres obserwacji	N	Skuteczność kliniczna n (%)
				Odpowiedź na leczenie
BET/SAL	<i>Hillström 1982</i>	3 tyg.	25	21 (84)
	<i>Hillström 1978a</i>	3 tyg.	38	32 (84,2)
	<i>Fredriksson 1976</i>	4 tyg.	30	23 (76,6)
	Łącznie (analiza zbiorcza)	3-4 tyg.	93	76 (81,7)
KAL/BET	<i>Jemec 2008</i>	4 tyg.	541	362 (66,9)
	<i>Kragballe 2009</i>	4 tyg.	207	114 (55,1)
	<i>van de Kerkhof 2009</i>	4 tyg.	567	311 (54,9)
	Łącznie (analiza zbiorcza)	4 tyg.	1315	787 (59,8)

N - łączna liczba pacjentów w analizowanym badaniu; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności eksperymentalnej wskazuje, że w grupie ocenianej interwencji (BET/SAL) odpowiedź na leczenie po 3-4 tyg. terapii uzyskało 81,7% pacjentów. W grupie komparatora (KAL/BET) analiza wyników wykazała, że 59,8% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie definiowaną jako brak objawów lub łagodna postać choroby.

Ponadto, w celu oszacowania odpowiedzi na leczenie wraz z miarą rozrzutu wyników w analizie ekonomicznej przeprowadzono metaanalizę proporcji danych z poszczególnych badań włączonych do zestawienia wyników BET/SAL vs KAL/BET przy użyciu programu StatDirect ver. 3. Szczegóły metodyki i przeprowadzonej metaanalizy zamieszczono w analizie ekonomicznej, w rozdziale 15.2.

W oparciu o wyniki metaanalizy proporcji danych z badań *Hillström 1982*, *Hillström 1978a* oraz *Fredriksson 1976* odpowiedź na leczenie BET/SAL wynosi 80,86% (95% CI = 72,36%; 88,11%). Dla ramienia KAL/BET odpowiedź na leczenie oszacowana na podstawie metaanalizy proporcji danych z badań *Jemec 2008*, *van de Kerkhof 2009* oraz *Kragballe 2009* wynosi 59,14% (95% CI = 50,43%; 67,57%)

### 9.11. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa BET/SAL w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy został przedstawiony w 3 badaniach klinicznych (*Fredriksson 1976*, *Hillström 1978a*, *Hillström 1982*). Okres obserwacji z badaniach wynosił od 3 do 4 tyg.

#### 9.11.1. Utrata pacjentów z badania

Autorzy badań (*Fredriksson 1976*, *Hillström 1978a*, *Hillström 1982*) analizowali dla 3–4 tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, których utracono z badania. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 29 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania BET/SAL (*Fredriksson 1976*, *Hillström 1978a*, *Hillström 1982*)

ID badania	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Fredriksson 1976</i>	BET/SAL	4 tyg.	30	0 (0,0)	Średnia <sup>a</sup>
<i>Hillström 1978a</i>		3 tyg.	39	1 (2,6)	
<i>Hillström 1982</i>		3 tyg.	25	0 (0,0)	

N - łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; <sup>a</sup>wyniki wyłącznie dla ocenianej interwencji

Wyłącznie w opracowaniu *Hillström 1978a* odnotowano 1 przypadek utraty pacjenta z badania w grupie BET/SAL. W pozostałych badaniach nie odnotowano utrat z badania.

### 9.11.2. Zdarzenia niepożądane

Autorzy badań (*Fredriksson 1976, Hillström 1978a, Hillström 1982*) analizowali dla 3–4-tygodniowego okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 30 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, BET/SAL (*Fredriksson 1976, Hillström 1978a, Hillström 1982*)

ID badania	Intervencja	Okres obserwacji	N	n (%)	GRADE
<i>Fredriksson 1976</i>	BET/SAL	4 tyg.	30	0 (0,0)	Średnia <sup>^</sup>
<i>Hillström 1978a</i>		3 tyg.	39	1 (2,6)	
<i>Hillström 1982</i>		3 tyg.	25	1 (4,0)	

N - łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; <sup>^</sup>wyniki wyłącznie dla ocenianej interwencji

Odnotowano wyłącznie 2 przypadki zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Hillström 1982* w grupie BET/SAL u 1 pacjenta odnotowano zapalenie mieszków włosowych.

Z kolei w opracowaniu *Hillström 1978a* u 1 pacjenta zaobserwowano swędzenie i pieczenie w miejscu aplikacji. Nie zaobserwowano natomiast przypadków zapalenia mieszków włosowych lub atrofii skórnej.

### 9.11.3. Akceptowalność kosmetyczna

W badaniu *Hillström 1978a* określono akceptowalność kosmetyczną preparatu BET/SAL w ocenie pacjenta. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31 Analiza profilu bezpieczeństwa: akceptowalność kosmetyczna; BET/SAL (*Hillström 1978a*)

ID badania	Opis	GRADE
<i>Hillström 1978a</i>	Pacjenci stwierdzili, iż preparat BET/SAL cechuje się wysoką akceptowalnością kosmetyczną.	Niska <sup>^</sup>

<sup>^</sup>wyniki przedstawiono opisowo

## 9.12. Podsumowanie wyników

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośrednich, jak i pośrednich porównań analizowanych interwencji BET/SAL względem KAL/BET.

Zatem w ramach analizy efektywności eksperymentalnej zostało przeprowadzone proste zestawienie badań bez dopasowania.

wyniki z badań klinicznych dotyczące ramion stanowiących przedmiot analizy, czyli dla

W zestawieniu danych zostały uwzględnione wyłącznie wyniki z badań klinicznych dotyczących ramion, które stanowią przedmiot analizy, czyli dla: BET/SAL (3 RCT: *Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976*) oraz KAL/BET (3 RCT: *Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009*).

Wszystkie włączone badania (z ramienia BET/SAL oraz KAL/BET) są prospektywnymi badaniami z randomizacją przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych. W większości z nich zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Wyjątek stanowi badanie *Kragballe 2009*, które zostało zaprojektowane jako badanie pojedynczo zaślepienie (ang. *single-blind*).

Populacja zawarta w badaniach dla ramienia BET/SAL jest porównywalna z populacją włączoną do badań dla KAL/BET. Populację włączoną do analizowanych badań klinicznych stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej głowy.

Wyniki dla profilu bezpieczeństwa w badaniach klinicznych dla KAL/BET zostały przedstawione wyłącznie dla 8-tygodniowego okresu obserwacji. Z kolei dla BET/SAL po 3-4 tyg. terapii. Zatem istnieje możliwość przeszacowania wyników na korzyść ocenianej interwencji (BET/SAL) względem komparatora. Mając na uwadze powyższe, w analizie bezpieczeństwa zostany przedstawione wyniki wyłącznie dla BET/SAL.



Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa- wyniki

Odpowiedź na  
leczenie

- ❖ Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności eksperymentalnej wskazuje, że w grupie ocenianej interwencji (BET/SAL) odpowiedź na leczenie (wyleczenie) po 3-4 tyg. terapii uzyskało 81,7% pacjentów. W grupie komparatora (KAL/BET) analiza wyników wykazała, że 59,8% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie definiowaną jako brak objawów lub łagodna postać choroby.

Profil  
bezpieczeństwa

- ❖ Utrata pacjentów z badania: wyłącznie w opracowaniu *Hillström 1978* w grupie BET/SAL odnotowano 1 przypadek utraty pacjenta z badania. W pozostałych próbach klinicznych nie wystąpiły przypadki utraty pacjentów z badań.
- ❖ Zdarzenia niepożądane: odnotowano wyłącznie 2 przypadki zdarzeń niepożądanych. U 1 pacjenta z badania *Hillström 1982* przyjmującego BET/SAL zaobserwowano zapalenie mieszków włosowych. Z kolei w opracowaniu *Hillström 1978* u 1 pacjenta zaobserwowano swędzenie i pieczenie w miejscu aplikacji. Nie zaobserwowano natomiast przypadków zapalenia mieszków włosowych lub atrofii skórnej.
- ❖ Akceptowalność kosmetyczna: preparat BET/SAL cechuje się wysoką akceptowalnością kosmetyczną (*Hillström 1978*).

---

## 10. Analiza skuteczności praktycznej

---

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej analizujące skuteczność praktyczną betametazonu dipropionanu/kwas salicylowy w postaci roztworu na skórę (*Hillström 1978b* [14], *Hovding 1981* [15], *Mattelaer 1979* [26]) spełniające założone kryteria włączenia.

Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NICE. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 15.6.4.3.

Tabela 32 Metodyka badań (Hilström 1978b, Gip 1981, Howding 1981, Lindemayr 1981, Matteleer 1979)

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Intervencja
Hilström 1978b	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	3 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>54 pacjentów (41 z łuszczycą owłosionej skóry głowy, 8 z toczkocowym zapaleniem skóry głowy i 5 z wypryskowym toczkocowym zapaleniem skóry głowy);</li> <li>Z badania wyłączone: kobiety w ciąży lub w okresie laktacji, pacjentów z wirusowymi lub bakteryjnymi infekcjami skóry oraz pacjentów, którzy zgłosili stosowanie leków mogących wpłynąć na naturalny przebieg choroby.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Betametazon dipropionanu/2% kwas salicylowy w postaci roztworu na skórę;</li> <li>Aplikowany dwa razy dziennie na zmienione chorobowo miejsca na owłosionej skórze głowy przez okres 3 tyg.</li> <li>Pacjenci zostali poinformowani, aby po aplikacji preparatu lekko wetrzeć go w owłosioną skórę głowy.</li> </ul>
Howding 1981	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	4 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>38 pacjentów (18 kobiet i 20 mężczyzn) z łuszczycą owłosionej skóry głowy;</li> <li>Średni wiek pacjentów: 39 lat (18-73);</li> <li>Średni czas trwania choroby (łuszczyca owłosionej skóry głowy): 14 lat (najkrótszy czas trwania: 2 msc.; najdłuższy: 60 lat);</li> <li>Obszar owłosionej skóry głowy podlegającej leczeniu: 100% u 23 pacjentów, 50-90% u 8 pacjentów i 20-40% u 7 pacjentów;</li> <li>U 32 pacjentów choroba była stabilna, u 5 pacjentów choroba powoli się zaostrzała, natomiast u 1 pacjenta zaostrzała się szybko.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,05% betametazonu dipropionanu/2% kwas salicylowy w postaci roztworu na skórę;</li> <li>Aplikowany dwa razy dziennie na zajęta chorobowo skórę (rano i wieczorem);</li> <li>W czasie każdej wizyty kontrolnej odnotowywano wielkość zużycia leku w opakowaniu.</li> </ul>
Matteleer 1979	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	3 tyg.	<p>Wiałygodność badania wg skali NICE: 6/8</p> <p>50 pacjentów (23 mężczyźni i 37 kobiet) z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy lub innymi dermatozami reagującymi na leczenie sterydami owłosionej skóry głowy i innych części ciała:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średni wiek pacjentów: 38 lat (2-69 lat);</li> <li>Średnia masa ciała: 66,82 kg;</li> <li>Średni wzrost ciała: 168,02 cm;</li> <li>Średni całkowity czas trwania dermatoz: 31 msc.;</li> <li>U 7 pacjentów zdiagnozowano łuszczycę, u 18 łuszczycę owłosionej skóry głowy ze zmianami, u 11 lupież owłosionej skóry głowy, 8 z lupieżem toczkocowym, 3 z neurodermatozami i 3 z egzemami;</li> <li>Z badania wyłączone: osoby, które na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania otrzymywały leczenie kortykosteroidami. Ponadto osoby, które na 1 miesiąc przed badaniem stosowały metotrexat lub antymetabolity. Wyłączone również pacjentów, którzy otrzymywali jakiekolwiek (miejscowe lub systemowe) leczenie mogące wpłynąć na przebieg choroby np. glikokortykosteroidami, lekami antyhistaminowymi, antraliną, dżielcami, terapię ultrafioletem lub innym promieniowaniem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,05% betametazonu dipropionanu/2% kwas salicylowy w postaci roztworu na skórę;</li> <li>Aplikowany dwa razy dziennie na zajęta chorobowo skórę.</li> </ul>

Wiałygodność badania wg skali NICE: 6/8

## 10.1. Skuteczność praktyczna

### 10.1.1. Hillström 1978b

W badaniu *Hillström 1978b* oceniano stopień nasilenia następujących zmian i objawów: stwardnienie skóry, przeczasy, stan zapalny, łuszczenie się skóry, świąd, a także całkowitą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu betametazonu diproponianu w połączeniu z 2% kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę za pomocą poniższej skali:

1. Wyleczenie: całkowite ustąpienie objawów;
2. Poprawa:
  - a) Wyraźna – powyżej 70%;
  - b) Umiarkowana – pomiędzy 30-70%;
  - c) Niewielka – 30% lub mniej.
3. Niepowodzenie leczenia: brak zmian lub pogorszenie.

Wyniki zostały przedstawione dla 3 tyg. okresu obserwacji. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w zależności od ogólnej odpowiedzi na leczenie (*Hillström 1978b*)

ID badania	Parametr		3 tyg. N=41
<i>Hillstrom 1978b</i>	Wyleczenie, n (%)	Całkowite ustąpienie objawów	33 (80,5)
	Poprawa, n (%)	Wyraźna	6 (14,6)
		Umiarkowana	1 (2,4)
		Niewielka	0 (0,0)
	Niepowodzenie, n (%)	Brak poprawy	1 (2,4)
		Pogorszenie	0 (0,0)

Podczas 3 tyg. terapii preparatem BET/SAL uzyskano aż u 80,5% pacjentów całkowite wyleczenie. Brak poprawy odnotowano wyłącznie u 1 pacjenta.

### 10.1.2. Hovding 1981

W badaniu *Hovding 1981* oceniano odpowiedź na leczenie po zastosowaniu 0,05% betametazonu diproponianu w połączeniu z 2% kwasem salicylowym w postaci roztworu na owłosioną skórę głowy. Ocena objawów takich jak: stwardnienie skóry, łuszczenie się skóry, przeczasy oraz świąd została opisana za pomocą następującego systemu kodowania: brak=0, niewielkie=1, umiarkowane=2 i ciężkie=3. Natomiast ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie została dokonana przez lekarza i pacjenta za pomocą 60 mm

wizualnej skali analogowej. Pacjent dokonywał oceny stanu zdrowia, każdego dnia leczenia, natomiast ocena lekarza była dokonywana po każdym tygodniu trwania badania.

Wszyscy pacjenci, którzy wzięli udział w badaniu ukończyli je. Wyniki zostały przedstawione na początku okresu obserwacji i po 1, 2, 3 i 4 tyg leczenia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 34 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w ogólnej ocenie pacjenta za pomocą 60 mm wizualnej skali analogowej (VAS): zakres wyników dla 38 pacjentów (Hovding 1981)

ID badania	Ocena	Przed badaniem	Dzień badania														
		-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Hovding 1981	Średnia	55	55	54	53	50	47	44	40	37	34	31	29	26	24	20	17
	± S.D.	11	11	10	10	10	10	11	12	14	15	15	16	16	15	15	15
	Max	60	60	60	60	60	60	59	58	57	56	55	54	54	52	48	47
	Min	16	16	18	19	20	21	18	10	2	1	1	1	1	1	0	0
			Dzień badania														
			15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
		Średnia	15	14	12	10	9	8	7	6	5	4	3,5	3,2	2,8	2,4	
		± S.D.	14	13	12	11	10	9	9	8	6	5	5	5	5	4	
		Max	45	45	45	39	19	39	39	39	25	25	25	25	25	25	
		Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Po 4-tygodniowym okresie leczenia wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu ocenili swój stan zdrowia jako lepszy w porównaniu do stanu wyjściowego. Ponadto, 35 (92%) pacjentów uzyskało wynik poniżej 5 mm, natomiast 14 (37%) pacjentów uznało, że są oni wolni od objawów choroby.

Tabela 35 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w ogólnej ocenie lekarza za pomocą 60 mm wizualnej skali analogowej (VAS): zakres wyników dla 38 pacjentów (Hovding 1981)

ID badania	Ocena	Na początku	1 tydz.	2 tydz.	3 tydz.	4 tydz.
Hovding 1981	Średnia	60	34	15	5	1,6
	± S.D.	0	15	15	6	4
	Max	60	58	53	21	1
	Min	60	?	0	0	0

W ocenie lekarza po 4 tygodniach leczenia u wszystkich pacjentów odnotowano poprawę stanu zdrowia. U 33 (87%) pacjentów uzyskano wynik poniżej 5 mm, natomiast 29 (76%) pacjentów uznano za wolnych od objawów choroby. Obserwowana średnia redukcja objawów w ocenie lekarza po 1, 2, 3 i 4 tyg. leczenia była znamienna statystycznie ( $p < 0,001$ ).



Tabela 36 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w ocenie ciężkości objawów (stwardnienie skóry, łuszczenie się skóry, przeczony, świąd) przed i w trakcie leczenia: liczba pacjentów i średni wynik dla 38 pacjentów (Hovding 1981)

ID badania	Parametr	Przed leczeniem	1 tydz.	2 tydz.	3 tydz.	4 tydz.	
Hovding 1981	Stwardnienie skóry	Brak	3	7	22	30	37
		Niewielkie	5	13	9	8	1
		Umiarkowane	7	13	6	-	-
		Ciężkie	23	5	1	-	-
		Średnia	2,32	1,42	0,63	0,21	0,03
	Łuszczenie się skóry	Brak	-	7	12	22	30
		Niewielkie	1	20	21	15	8
		Umiarkowane	19	13	4	1	-
		Ciężkie	18	3	1	-	-
		Średnia	2,45	1,45	0,84	0,45	0,21
	Przeczony	Brak	26	37	38	38	38
		Niewielkie	6	1	-	-	-
		Umiarkowane	-	-	-	-	-
		Ciężkie	-	-	-	-	-
		Średnia	2,47	0,03	0,00	0,00	0,00
	Świąd	Brak	13	30	36	38	38
		Niewielkie	6	6	2	-	-
		Umiarkowane	11	1	-	-	-
		Ciężkie	8	1	-	-	-
		Średnia	1,37	0,29	0,05	0,00	0,00

Po 4 tygodniach leczenia, stwardnienie skóry występowało tylko u 1 pacjenta (niewielki stopień nasilenia), a łuszczenie się skóry u 8 pacjentów (niewielki stopień nasilenia). Po 2 tygodniach leczenia u żadnego z pacjentów nie występowały przeczony, natomiast świąd został wyeliminowany u wszystkich pacjentów po 3 tygodniach leczenia.

### 10.1.3. Mattelaer 1979

W badaniu *Mattelaer 1979* oceniano całkowitą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu 0,05% betametazonu diproponianu w połączeniu z 2% kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę w czasie ostatniej wizyty (w dniu 21).

Wyniki zostały przedstawione dla 1, 2 i 3 tyg. okresu obserwacji dla łuszczycy owłosionej skóry głowy. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w postaci roztworu w ocenie lekarza dla 18 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy (Mattelaer 1979)

ID badania	N (%)	Poprawa				
		Niewielka poprawa na koniec 3 tyg. badania, n (%)	Znacząca poprawa na koniec 3 tyg. badania, n (%)	Całkowita poprawa (wyleczenie)		
				1 tydz. n (%)	2 tydz. n (%)	3 tydz. n (%)
Mattelaer 1979	18 (100%)	3 (17%)	6 (33%)	-	2 (11%)	7 (39%)

Po 3 tygodniach leczenia uzyskano znaczną lub całkowitą poprawę u 13 pacjentów, co stanowi 72% wszystkich pacjentów leczonych z powodu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, że BET/SAL w postaci roztworu na skórę jest wysoce skuteczną terapią w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniany produkt leczniczy (Salbetan®) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT.

## 11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa BET/SAL w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa przeszukano strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak (aktualne na dzień 31 sierpnia 2017 r.):

- EMA - *European Medicines Agency* [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPLiPB - *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA - *Food and Drug Administration* [<http://www.fda.gov>].

Ponadto, do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono opublikowane badania obserwacyjne (bez grupy kontrolnej), postmarketingowe (IV fazy) oceniające bezpieczeństwo BET/SAL w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz innych dermatoz.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań czy rodzaj komparatora.

### 11.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Działania niepożądane zgłoszone po stosowaniu miejscowych kortykosteroidów i kwasu salicylowego zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją MedDRA i obejmują:

- bardzo często: (>1/10);
- często: ( $\geq 1/100$  do <1/10);
- niezbyt często: ( $\geq 1/1000$  do <1/100);
- rzadko ( $\geq 1/10000$  do <1/1000);
- bardzo rzadko (<1/10 000);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38 Działania niepożądane zgodne z ChPL [5]

Układy i narządy	Działania niepożądane (częstość nieznana)
Zaburzenia układu immunologicznego	Uczulenie.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Wtórne zakażenia.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Podrażnienie skóry, zanik skóry, rozstępy skórne, potówki, trądzik steroidowy, zanik barwnika skóry, teleangiektazje, pieczenie skóry, świąd, suchość skóry, zapalenie mieszków włosowych, zmiany porostu włosów, zapalenie skóry wokół ust, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, maceracja skóry, opóźnione gojenie się ran, łuszczenie się skóry.

Podczas stosowania produktu *Salbetan*<sup>®</sup> nie można wykluczyć ogólnoustrojowego wchłaniania substancji czynnej, betametazonu dipropionianu i ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych, takich jak zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza i zespół Cushinga.

Podczas stosowania pod opatrunkami okluzyjnymi mogą częściej wystąpić następujące działania niepożądane: maceracja skóry, wtórne zakażenie, zanik skóry, rozstępy i potówki.

Podczas zewnętrznego stosowania kwasu salicylowego może wystąpić suchość skóry, podrażnienie skóry i niepożądane łuszczenie się skóry. Glikokortykosteroidy mogą opóźniać gojenie się ran.

#### *Dzieci i młodzież*

U dzieci leczonych miejscowymi kortykosteroidami odnotowano zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu, zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u dzieci objawia się małym stężeniem kortyzolu w osoczu oraz brakiem odpowiedzi na pobudzenie przez ACTH.

Zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego objawia się jako uwypuklenie ciemiączka, ból głowy i obustronne obrzęki tarcz nerwu wzrokowego.

Dzieci, bardziej niż dorośli, są narażone na zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza wywołane przez glikokortykosteroidy oraz działanie egzogennych kortykosteroidów, ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do masy ciała.

#### *Przedawkowanie*

Nadmierne miejscowe stosowanie kortykosteroidów (przewlekłe lub nieprawidłowe stosowanie) może powodować zahamowanie czynności osi

podwzgórze-przysadka-nadnercza, co prowadzi do wtórnej niewydolności kory nadnerczy i wystąpienia objawów hiperkortyzolizmu, np. zespołu Cushinga.

Należy wprowadzić odpowiednie leczenie objawowe. Ostre objawy hiperkortyzolizmu są w znacznym stopniu odwracalne. W razie konieczności należy leczyć zaburzenia równowagi elektrolitowej. W przypadku przewlekłego zatrucia, kortykosteroidy należy odstawić stopniowo. Dotychczas jednak nie wystąpiły takie przypadki.

Nadmierne miejscowe stosowanie produktów zawierających kwas salicylowy może prowadzić do wystąpienia objawów zatrucia salicylanami. Objawy mogą obejmować: szумы w uszach, zaburzenia słuchu, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, suchość i podrażnienie błon śluzowych. W przypadku zatrucia salicylanami należy natychmiast przerwać leczenie.

Leczenie jest objawowe. Brak specyficznego antidotum. Należy zastosować środki przyspieszające wydalanie salicylanów, takie jak wodorowęglan sodu podawany doustnie, w celu alkalizacji moczu i zwiększenia diurezy

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu *Salbetan*<sup>®</sup>.

Tabela 39 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu *Salbetan*<sup>®</sup> [5]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Podrażnienie skóry, uczulenie lub nadmierne wysuszenie skóry	Należy zaprzestać stosowania produktu <i>Salbetan</i> <sup>®</sup> .
Czas stosowania preparatu	Nie należy stosować długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie) i (lub) na duże powierzchnie skóry (ponad 10% powierzchni ciała). Dotyczy to szczególnie dzieci i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.
Dawkowanie	Aby zapobiec wystąpieniu objawów zatrucia nie wolno przekraczać maksymalnej dawki dobowej kwasu salicylowego wynoszącej dla dorosłych 2 g.
Stosowanie preparatu	Podczas stosowania produktu <i>Salbetan</i> <sup>®</sup> nie można dopuścić do kontaktu produktu z oczami, głębokimi, otwartymi ranami oraz błonami śluzowymi. <i>Salbetan</i> <sup>®</sup> należy stosować ostrożnie na twarzy i w miejscach zgięć.
Łaska	Może wystąpić także po miejscowym stosowaniu glikokortykosteroidów (np. po stosowaniu dużych dawek, stosowaniu na duże powierzchnie, długotrwale, pod opatrunkami okluzyjnymi lub stosowaniu na skórę wokół oczu).
Grzybica incognito (grzybica utajona)	Charakterystyczne objawy grzybicy incognito mogą zmienić się pod wpływem steroidów stosowanych miejscowo.
Ryzyko miejscowych zakażeń skóry	Podczas miejscowego stosowania steroidów może zwiększyć się ryzyko miejscowych zakażeń skóry. Steroidy, również stosowane tylko miejscowo, mogą maskować niektóre objawy zakażenia.
Tachyfilaksja	Po długotrwałym i nieprzerwanym stosowaniu glikokortykosteroidów może wystąpić zjawisko tachyfilaksji, prowadzące do wystąpienia odwracalnej tolerancji na zastosowane miejscowo glikokortykosteroidy. Działania niepożądane, w przeciwieństwie do zamierzonego działania terapeutycznego, nie ulegają zmniejszeniu.
Zanik skóry	Kortykosteroidy hamują proliferację komórek skóry, przez co powodują odwracalny zanik skóry. Po długotrwałym stosowaniu rzadko może wystąpić zanik barwnika skóry. Ze względu na zmniejszenie syntezy kolagenu i proteoglikanów zmienia się struktura włókien elastycznych, co prowadzi do zaniku skóry, który jest nieodwracalny lub odwracalny tylko częściowo. W przeciwieństwie do zaniku naskórka, zanik i zmniejszenie grubości warstwy tkanki łącznej skóry są nieodwracalne.



Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Dzieci i młodzież	<p>Podczas stosowania produktu <i>Salbetan</i><sup>®</sup> u dzieci nie wolno przekraczać dawki dobowej kwasu salicylowego wynoszącej 0,2 g. U dzieci, maksymalna powierzchnia skóry, na którą stosowany jest produkt, nie może być większa niż 10% powierzchni ciała.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu <i>Salbetan</i><sup>®</sup> u dzieci. U dzieci, w porównaniu do dorosłych, może wystąpić zwiększone wchłanianie glikokortykosteroidów i kwasu salicylowego, ze względu na właściwości skóry dzieci oraz większy stosunek powierzchni ciała do masy ciała.</p> <p>Działania niepożądane, np. zahamowanie czynności kory nadnerczy, które zgłaszano po stosowaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, mogą wystąpić również po miejscowym leczeniu kortykosteroidami. Ogólnoustrojowe wchłanianie kortykosteroidów stosowanych miejscowo lub kwasu salicylowego może być zwiększone w przypadku stosowania produktu przez dłuższy czas na duże powierzchnie skóry lub gdy produkt stosowany jest pod opatrunkiem kolizyjnym (nie należy stosować opatrunków okluzyjnych podczas leczenia produktem <i>Salbetan</i><sup>®</sup> - patrz punkt 4.3; należy pamiętać, że pieluchy również mogą działać jak opatrunki okluzyjne). Należy zachować szczególne środki ostrożności, jeśli produkt stosowany jest w sposób opisany powyżej lub gdy przewidywane jest jego długotrwałe stosowanie, szczególnie u dzieci i młodzieży.</p>

## 11.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPLiPB

### 11.2.1. FDA

Na stronach FDA nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych) dotyczących stosowania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

### 11.2.2. EMA

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania stosowania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

### 11.2.3. URPLiPB

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB) nie znaleziono żadnych nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Zidentyfikowano natomiast dokument na temat bezpieczeństwa betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w oparciu o streszczenie planu zarządzania ryzykiem dotyczące produktu leczniczego *Salbetan*<sup>®</sup>. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 40 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa dla produktu *Salbetan*<sup>®</sup> [43]

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ- BETAMETAZON W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM (SALBETAN<sup>®</sup>, ROZTWÓR NA SKÓRĘ (0,64 MG + 20 MG)/G) W LECZENIU ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY

Istotne zidentyfikowane ryzyko	Dostępne informacje
Nadwrażliwość	<p>Do działań niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu miejscowych GKS należą: podrażnienie skóry, pieczenie skóry, świąd i uczulenie.</p> <p>W przypadku stosowania miejscowych GKS może również wystąpić zapalenie skóry wokół ust oraz alergiczne, kontaktowe zapalenie skóry.</p>
<p><b>Możliwości zapobiegania:</b> Nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	
Wtórne zakażenia lub zaostrzenie istniejących zakażeń (wirusowych, pasożytniczych, grzybiczych)	<p>Podczas leczenia dużych powierzchni skóry lub stosowania pod opatrunkami okluzyjnymi może dojść do ogólnoustrojowego wchłaniania miejscowo stosowanych kortykosteroidów i kwasu salicylowego.</p> <p>Kortykosteroidy hamują układ odpornościowy, dlatego przebieg choroby może się zaostrzyć.</p>
<p><b>Możliwości zapobiegania:</b> Nie należy stosować roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy, jeśli u pacjenta występują pewne choroby wywołane przez wirusy (np. ospa wietrzna, opryszczka) lub choroby wywołane przez bakterie (takie jak gruźlica skóry, róża, zmiany skórne w przebiegu kily); Nie należy stosować roztworu zawierającego BET/SAL, jeśli u pacjenta występują bakteryjne lub grzybicze zakażenia skóry, o ile nie są odpowiednio leczone.</p>	
Długotrwałe leczenie dzieci oraz dorosłych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby	<p>Biorąc pod uwagę stosunkowo małą ilość substancji wchłanianą do krwiobiegu, zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie powinny mieć dużego znaczenia/wpływu.</p> <p>Niemniej jednak wchłanianie miejscowo stosowanych kortykosteroidów i kwasu salicylowego do organizmu może być zwiększone podczas leczenia dużych powierzchni skóry lub długotrwałego stosowania.</p> <p>Dlatego w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (np. z koniecznością przeprowadzania dializ) i wątroby nie można wykluczyć ich negatywnego wpływu.</p> <p>Dzieci są bardziej podatne niż dorośli na działania niepożądane wywołane przez GKS ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do masy ciała.</p>
<p><b>Możliwości zapobiegania:</b> Ze względu na zawartość glikokortykosteroidu i kwasu salicylowego, nie należy stosować leku u dzieci dłużej niż 1 tydzień i (lub) na dużą powierzchnię skóry (więcej niż 10% powierzchni ciała). Dostosowanie dawki może być konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.</p>	
Działania niepożądane spowodowane ogólnoustrojowym wchłanianiem substancji, takie jak zahamowanie czynności kory nadnerczy, zespół Cushinga	<p>Chociaż występują one rzadko, ogólnoustrojowe powikłania powstałe na skutek wchłaniania miejscowych kortykosteroidów, mogą pojawić się jako zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, hiperglikemia; zahamowanie wzrostu u dzieci i martwica głowy kości udowej. Osteoporoza jest często wymieniana jako jedno z działań niepożądanych występującym po długotrwałym leczeniu miejscowymi glikokortykosteroidami.</p> <p>Działania niepożądane, np. zahamowanie czynności kory nadnerczy, które zgłaszano po ogólnoustrojowym stosowaniu GKS, mogą wystąpić również po leczeniu miejscowym, szczególnie u dzieci i młodzieży, ze względu na ryzyko ogólnoustrojowego wchłaniania miejscowo stosowanych kortykosteroidów lub kwasu salicylowego w przypadku długotrwałego stosowania na duże powierzchnie skóry lub stosowania pod opatrunkami okluzyjnymi.</p> <p>Nadmierne stosowanie miejscowych kortykosteroidów (przewlekłe lub nieprawidłowe stosowanie) może powodować zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co prowadzi do wtórnej niewydolności kory nadnerczy i wystąpienia objawów hiperkortyzolizmu, np. zespołu Cushinga.</p> <p>Ostre objawy hiperkortyzolizmu (np. księżycowata twarz) są w dużym stopniu odwracalne.</p>
<p><b>Możliwości zapobiegania:</b> Nie należy stosować roztworu zawierającego BET/SAL pod opatrunkami okluzyjnymi (np. plastrami). Nie zaleca się stosowania roztworu zawierającego BET/SAL na duże powierzchnie ciała ani przez dłuższy czas, ponieważ istnieje wtedy zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Nie należy stosować roztworu zawierającego BET/SAL na duże powierzchnie ciała U maksymalny obszar, na który stosowany jest produkt, nie powinien być większy niż 10% powierzchni ciała. Nie należy stosować roztworu zawierającego BET/SAL pod materiałami nieprzepuszczającymi powietrza i wody, w tym bandażami, opatrunkami i ubraniami słabo przepuszczającymi powietrze lub pieluszkami. Należy stosować najmniejszą, jak to możliwe, ilość roztworu zawierającego BET/SAL, szczególnie u dzieci. Roztwór zawierający BET/SAL należy stosować tylko tak długo, jak jest to konieczne do wystąpienia poprawy stanu skóry. Czas stosowania leku u dorosłych nie powinien być dłuższy niż 3 tygodnie. U dzieci nie należy stosować roztworu zawierającego BET/SAL dłużej niż 1 tydzień.</p>	

Istotne zidentyfikowane ryzyko	Dostępne informacje
Działania niepożądane w obrębie skóry, np. zanik skóry, rozstępy skórne, trądzik steroidowy, zanik barwnika skóry	<p>Działania niepożądane w obrębie skóry są liczne i nierzadkie. Zanik skóry, rozstępy skóry i zaburzone bliznowacenie są najczęstszymi z nich. Może również wystąpić nadmierne owłosienie (nieprawidłowy wzrost włosów na ciele), trądzik steroidowy, zapalenie skóry wokół ust, rumień (zaczerwienienie skóry) i teleangiektazje (małe, rozszerzone naczynia krwionośne blisko powierzchni skóry). Rumień i teleangiektazje wraz z zanikiem skóry mogą prowadzić do trwałego posteroïdowego czerwonego zabarwienia skóry. Przebarwienia skóry są rzadsze niż wymienione powyżej działania niepożądane. Może wystąpić kontaktowe zapalenie skóry.</p> <p>Kwas salicylowy jest łagodnym środkiem drażniącym i stosowanie produktów zawierających kwas salicylowy może powodować zapalenie skóry lub alergiczne kontaktowe zapalenie skóry.</p>

**Możliwości zapobiegania:** Jeśli podczas stosowania roztworu zawierającego BET/SAL wystąpi podrażnienie skóry lub uczulenie, należy przerwać stosowanie leku.

Istotne potencjalne ryzyko	Dostępne informacje
Zatrucie salicylanami, szczególnie u dzieci	Nadmierne stosowanie produktów do stosowania miejscowego zawierających kwas salicylowy może prowadzić do wystąpienia objawów zatrucia salicylanami (dzwonienie w uszach z utratą słuchu, krwawienie z nosa, nudności, wymioty, suchość i podrażnienie błon śluzowych).
Jaskra lub zaćma, szczególnie w przypadku stosowania w okolicy oczu	Tak jak w przypadku stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, jaskra może wystąpić także po stosowaniu miejscowych glikokortykosteroidów (np. po stosowaniu dużych dawek, długotrwałym stosowaniu na duże powierzchnie, pod opatrunkami okluzyjnymi lub stosowaniu na skórę wokół oczu).

Brakujące informacje	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią	<p>Brak wystarczających danych na temat stosowania miejscowych kortykosteroidów u kobiet w ciąży. Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi. Podczas długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów u kobiet w ciąży nie można wykluczyć zaburzeń wzrostu lub uszkodzeń u nienarodzonego dziecka.</p> <p>Nie wiadomo, czy po miejscowym podawaniu kortykosteroidy wchłaniają się w stopniu prowadzącym do występowania ich w wykrywalnych ilościach w mleku ludzkim.</p> <p>W badaniach na kilku gatunkach zwierząt salicylany wykazywały działanie uszkadzające płody, jednakże nie ma jednoznacznych danych epidemiologicznych świadczących o zwiększonym ryzyku wad wrodzonych u ludzi, spowodowanych przez tę substancję czynną.</p> <p>Kwas salicylowy może być w znacznym stopniu wchłaniany przez skórę i jest wydzielany do mleka ludzkiego. Do tej pory brak doniesień o szkodliwym wpływie na dziecko.</p>
Stosowanie u pacjentów poniżej 18 lat	<p>Roztworu zawierającego BET/SAL nie należy stosować u noworodków i małych dzieci.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy u dzieci, ponieważ może wystąpić zwiększone wchłanianie glikokortykosteroidu i kwasu salicylowego ze względu na właściwości skóry dzieci. Podczas stosowania roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy u dzieci nie należy przekraczać dawki dobowej kwasu salicylowego wynoszącej 0,2 g. U dzieci, maksymalna powierzchnia skóry, na którą stosowany jest produkt, nie może być większa niż 10% powierzchni ciała.</p> <p>Dzieci, bardziej niż dorośli, są narażone na różne działania niepożądane ze względu na większy stosunek powierzchni ciała do masy ciała. U dzieci leczonych miejscowymi kortykosteroidami odnotowano zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu, zmniejszenie masy ciała oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.</p> <p>Zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u dzieci objawia się małym stężeniem kortyzolu w osoczu oraz brakiem odpowiedzi na pobudzenie przez ACTH.</p> <p>Zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego objawia się jako uwypuklenie</p>



Istotne zidentyfikowane ryzyko	Dostępne informacje
	ciemność, ból głowy i obustronne obrzęki tarcz nerwu wzrokowego. Aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych, nie należy stosować u dzieci roztworu zawierającego betametazon i kwas salicylowy dłużej niż 1 tydzień oraz na obszary większe niż 10% powierzchni ciała.

### 11.3. Profil bezpieczeństwa betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 6 badań obserwacyjnych (*Hillström 1978b* [14], *Gip 1981* [10], *Hovding 1981* [15], *Mattelaer 1979* [26], *Lindemayr 1981* [21], *Malfitan 1983* [23]) analizujące profil bezpieczeństwa betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz innych dermatoz.

W badaniu *Hillstrom 1978b*, *Hovding 1981*, *Mattelaer 1979* oceniono również skuteczność praktyczną BET/SAL w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, która została przedstawiona w rozdziale 10.

Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NICE. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 15.6.4.3.

W tabeli poniżej przedstawiono metodykę badań (*Gip 1981*, *Lindemayr 1981*, *Malfitan 1983*). Z kolei opis dla badań *Hillström 1978b*, *Hovding 1981*, *Mattelaer 1979* znajduje się w rozdziale 10.

Tabela 41. Metodyka badań (Gip 1981, Lindemayr 1981, Matteleaer 1979)

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja			
Gip 1981	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	3 tyg.	30 pacjentów z łuszczycą lub innymi dermatozami (łojotokowe zapalenie skóry) zlokalizowanymi na owłosionej skórze głowy i innych owłosionych i nieowłosionych obszarach ciała; średnia wieku pacjentów: 42 lata (zakres od 7 do 78 lat); średni czas trwania choroby wynosi 42 msc.; Z badania wyłączone: kobiety w ciąży lub w okresie laktacji, pacjentów z wirusowymi lub bakteryjnymi infekcjami skóry oraz pacjentów, którzy zgłosili stosowanie leków mogących wpłynąć na naturalny przebieg choroby.  Charakterystyka pacjentów	0,05% betametazonu dipropionanu/2% kwas salicylowy) w postaci roztworu na skórę; Aplikowany dwa razy dziennie (rano i wieczorem).			
					<b>Charakterystyka</b>		
					Płeć	Mężczyźni Kobiety	n (%) 13 (43%) 17 (57%)
					Diagnoza	Łuszczycza	18 (60%)
						Łojotokowe zapalenie skóry	12 (40%)
					Stan choroby	Zaostrzająca się szybko	5 (17%)
						Zaostrzająca się powoli	13 (43%)
					Całkowity czas trwania choroby	Stabilna	11 (37%)
						Poprawa powolna	0 (0%)
					Obszar ciała objęty chorobą	Nie określono	1 (3%)
> 5 lat	8 (26%)						
		1-5 lat	11 (37%)				
		6-11 miesięcy	0 (0%)				
		< 6 miesięcy	11 (37%)				
		> 50 %	2 (7%)				
		26-50 %	8 (26%)				
		11-25 %	0 (0%)				
		< 10 %	20 (67%)				

Wynagodność badania wg skali NICE: 6/8

 ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ- BETAMETAZON W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM (SALBETAN<sup>®</sup>, ROZTWÓR NA SKÓRĘ 0,05 MG + 20 MG)/G) W LECZENIU ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY



Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja
Lindemayr 1981	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	3 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>32 pacjentów z łuszczycą oraz innymi dermatozami zostało włączonych do badania, 2 pacjentów wypadło z badania i nie zostali oni włączeni do analizy skuteczności;</li> <li>Średni wiek pacjentów: 46 lat (5-89 lat);</li> <li>Wśród 30 pacjentów, których włączono do analizy skuteczności 15 (50%) miało łuszczycę, w tym 8 (27%) owłosionej skóry głowy i 7 (23%) innych części ciała;</li> <li>Z badania wyłączone: osoby, które na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania otrzymały leczenie kortykosteroidami. Ponadto osoby, które na miesiąc przed badaniem stosowały metotreksat lub antymetabolity lub, u których występowała gruźlica skóry, wirusowe choroby skóry (włączając wirus opryszczki pospolitej), wirus krowianki, czy półpaśca. Inni pacjenci nie włączani do badania to kobiety w ciąży, kobiety w okresie laktacji, pacjenci z dermatozami zlokalizowanymi w okolicach oczu i uszu, pacjenci otrzymujący leki przeciwpapalne miejscowe lub systemowe inne niż testowany lek, pacjenci stosujący leki antyhistaminowe, antralinę, dniegole, terapię ultrafioletem lub innym promieniowaniem, pacjenci przyjmujący stosowania opatunków okluzyjnych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,05% betametazonu dipropionanu/2% kwas salicylowy) w postaci roztworu na skórę;</li> <li>Aplikowany dwa razy dziennie na zajęta chorobowo skórę.</li> </ul>
Maftian 1983	Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej (prospektywne)	3 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>86 pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią łuszczyca lub innymi dermatozami reagującymi na leczenie GKS zlokalizowanymi na obszarach nieowłosionej skóry głowy;</li> <li>Z badania wyłączone: kobiety w ciąży oraz w okresie laktacji, pacjentów z dermatozami zlokalizowanymi w okolicach oczu i uszu, gruźlicą skóry, wirusem opryszczki zwyczajnej, krowianki czy półpaśca oraz osoby, które na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania otrzymały leczenie antymetabolitami lub kortykosteroidami.</li> <li>Charakterystyka pacjentów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,05% betametazonu dipropionanu i 2% kwas salicylowy w postaci roztworu na skórę;</li> <li>Aplikowany dwa razy dziennie na zajęta chorobowo skórę (rano i wieczorem).</li> </ul>

Charakterystyka		n (%)	
		Łuszczyca	Inne dermatozy
Płeć	Mężczyźni	10	46
	Kobiety	9	21
	Razem	19 (22%)	67 (78%)
Wiek (lata)	Zakres	6-81	11-89
	Średnia	52	43
Stan choroby	Zaostrożająca się szybko	4	35

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ- BETAMETAZON W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM (SALBETAN<sup>®</sup>, ROZTWÓR NA SKÓRĘ (0,64 MG + 20 MG)/G) W LECZENIU ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja				Interwencja
Warygodność badania wg skali NICE: 7/8			Obszar objęty chorobą				
			Całkowity czas trwania choroby				
			≤ 1	7	44		
			> 1 ≤ 3	6	9		
			> 3 ≤ 6	0	4		
			> 6 ≤ 10	4	7		
			> 10	2	3		
			Obszar objęty dermatozą (%)				
			1-9	14	17		
			10-19	4	28		
			20-29	1	16		
			30-39	0	4		
			40	0	2		
			Obszar ciała zajęty chorobą				
			Kończyny	11	24		
Tułów	0	7					
Kończyny i tułów	1	25					
Paznokcie	1	0					
Łokcie lub kolana	1	1					
Rece, stopy lub razem	5	10					
Zaostrzająca się powoli				8	24		
Stabilna				7	7		
Nie określono				0	1		

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ- BETAMETAZON W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM (SALBETAN®, ROZTWÓR NA SKÓRĘ (0,64 MG + 20 MG)/G) W LECZENIU ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY

W tabeli poniżej zaprezentowano dane działania/zdarzenia niepożądane, które obserwowano w badaniach obserwacyjnych.

Tabela 42 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (*Hillström 1978b, Gip 1981, Hovding 1981, Mattelaer 1979, Lindemayr 1981, Malfitan 1983*)

Badanie	Profil bezpieczeństwa
<i>Hillström 1978b</i>	Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu <i>Hillström 1978b</i> uznali, że BET/SAL w postaci roztworu na skórę charakteryzują się wysoką akceptowalnością kosmetyczną, przy czym 1 pacjent opisał zapach preparatu jako zbyt intensywny „strong”.
<i>Lindemayr 1981</i>	<p>Podczas trwania 3 tyg. leczenia BET/SAL odnotowano 14 zdarzeń niepożądanych u 10 pacjentów: przemijające uczucie pieczenia (7 AEs), suchość skóry (3 AEs), rozpadlina (3 AEs) oraz ból (1 AE). 2 pacjentów utracono z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 pacjent ze zdiagnozowanym hiperkeratocycznym wypryskiem doświadczył zdarzenia niepożądanego najprawdopodobniej związanego z zastosowanym leczeniem jakim jest suchość skóry oraz rozpadlina;</li> <li>• 1 pacjent z hiperkeratocycznym wypryskiem wypadł z badania z powodu wystąpienia rozpadliny, suchości skóry oraz bólu, które najprawdopodobniej związane były z zastosowaną terapią.</li> </ul> <p>Spośród 27 pacjentów akceptowalność kosmetyczną preparatu BET/SAL 59% pacjentów uznało jako przyjemną. Z kolei 11% wskazało maść lub krem jako preferowaną formę podawania preparatu na obszary objęte u nich dermatozą. 26% pacjentów stwierdziło, iż nałożenie preparatu BET/SAL związane było z wystąpieniem przemijającego uczucia pieczenia.</p>
<i>Gip 1981</i>	W czasie trwania 3 tyg. leczenia z zastosowaniem BET/SAL w postaci roztworu na skórę, u 30 pacjentów włączonych do badania nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.
<i>Hovding 1981</i>	Spośród 38 pacjentów biorących udział w badaniu, 34 z nich określiło właściwości preparatu BET/SAL jako doskonałe, 3 pts określiło jako bardzo dobre i 1 pt jako dobre. Ponadto, całkowita tolerancja preparatu została określona jako dobra.
<i>Malfitan 1983</i>	<p>Tylko 3 pacjentów z łuszczycą doświadczyło przemijającego zdarzenia niepożądanego. U 1 pacjenta rozwinęła się rozpadlina, która przyczyniła się do niepowodzenia leczenia. 2 innych pacjentów skarżyło się na pieczenie o umiarkowanym nasileniu, które wystąpiło od 10 do 30 minut po aplikacji preparatu i ustępowało w czasie trwania terapii.</p> <p>Poziom stężenia kortyzolu w osoczu był monitorowany u 21 pacjentów. U 5 pacjentów z ciężką postacią dermatozy, poziom kortyzolu spadł poniżej prawidłowych wartości. W 3 tyg. terapii u 4 pacjentów z nieprawidłowym wynikiem poziomu kortyzolu powrócił do prawidłowych wartości.</p> <p>Poziom stężenia salicylanów był monitorowany u 15 pacjentów. U wszystkich pacjentów poziom ocenianego parametru był nie tylko poniżej poziomu toksyczności (&gt;30 mg/100 ml), ale również poniżej poziomu terapeutycznego (20 do 25 mg/100ml).</p>
<i>Mattelaer 1979</i>	U 2 pacjentów podczas trwania leczenia BET/SAL odnotowano zapalenie mieszków włosowych na czole, które nie przyczyniły się do rezygnacji z leczenia.

## 12. Ograniczenia

Porównanie betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym z klobetazolem:

- ❖ Badanie *Hillström 1982* otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badania została obniżona z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia;
- ❖ Przeprowadzona analiza wiarygodności na podstawie kryteriów przedstawionych wg *Cochrane Handbook* w przypadku badania *Hillström 1982* wykazała, że za potencjalne źródło błędu uznano brak informacji na temat zastosowanej reguły alokacji pacjentów, zaślepienia personelu lub pacjenta, zaślepienia podczas oceny punktów końcowych. Ponadto, stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia błędu raportowania;
- ❖ W badaniu *Hillström 1982* nie przedstawiono pełnych informacji dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów. Nie mniej jednak, zawarto informacje, iż analizowane grupy terapeutyczne nie różniły się między sobą pod względem cech demograficznych i klinicznych (tj. płci, czasu trwania choroby, obszaru zajęcia skóry głowy łuszczycą);
- ❖ Wyniki z badania *Hillström 1982* nie zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. W związku z czym w analizie reguła ITT nie została zachowana (skuteczność, bezpieczeństwo);
- ❖ W badaniu *Hillström 1982* nie przedstawiono szczegółowych danych (liczby, odsetków) dotyczących punktu końcowego – poprawa zmian łuszczykowych - wyniki opisano wyłącznie dla świądu. W omawianym badaniu nie oceniono jakości życia. Jednak, należy podkreślić, iż świąd, ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczycą, co potwierdza również ekspert medyczny.

Porównanie betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym z kalcytopriolem w połączeniu z betametazonem

- ❖ Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanych interwencji BET/SAL względem KAL/BET. Nie było także możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. A zatem ocena efektywności klinicznej ma charakter porównania pośredniego jakościowego i nie było możliwości statystycznego porównania wyników.

- ❖ W badaniach *Fredriksson 1976*, i *Hillström 1978a* nie zamieszczono szczegółowego opisu randomizacji. W wymienionych badaniach znajdują się jednak informacje, iż pacjentów losowo przydzielono do poszczególnych grup terapeutycznych;
- ❖ W badaniach *Fredriksson 1976*, *Hillström 1978a* nie przedstawiono pełnych informacji dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów;
- ❖ Jedynie w badaniu *Hillström 1978a* nie podano wieku pacjentów włączonych do badania. Przy czym należy zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL dla *Salbetan®* u dzieci nie wolno stosować produktu dłużej niż przez tydzień. Okres leczenia BET/SAL w analizowanych badaniach klinicznych wynosił od 3 do 4 tyg., a zatem należy założyć, iż włączono do nich dorosłych pacjentów.
- ❖ W badaniu *Hillström 1978a* w analizie skuteczności klinicznej reguła ITT nie została zachowana;
- ❖ Badanie *Kragballe 2009* uzyskało 3 punkty w skali JADAD świadczące o umiarkowanej wiarygodności z powodu braku zastosowania podwójnego zaślepienia;
- ❖ Przeprowadzona analiza wiarygodności na podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011* pokazała, że najniższą wiarygodnością cechuje się badanie *Hilstrom 1982*, w którym potencjalnym źródłem błędu jest brak informacji dotyczącej utajnienia reguły alokacji, zaślepienia personelu/pacjenta. Ponadto, badanie charakteryzuje się wysokim ryzykiem wybiórczości raportowania. Natomiast w badaniu *van de Kerkhof 2009* za potencjalne źródło wypaczeń uznano brak informacji na temat zaślepienia podczas oceny punktów końcowych oraz brak informacji o utajnieniu reguły alokacji pacjentów. Pozostałe badanie *Jemec 2008*, *Kragballe 2009* cechowały się niskim ryzykiem wystąpienia większości błędów;
- ❖ Potencjalnym ograniczeniem jest niewielka różnica w definiowaniu punktu końcowego - odpowiedź na leczenie - pomiędzy badaniami z ramienia BET/SAL, a badaniami z ramienia KAL/BET. W związku z niewielką różnicą można spodziewać się przeszacowania wyników w grupie komparatora.
- ❖ W badaniach z ramienia BET/SAL nie oceniano jakości życia. W publikacjach analizujących KAL/BET jakość życia została oceniona wyłącznie w publikacji *Ortonne 2009*. Biorąc jednak pod uwagę brak możliwości zestawienia badań dla ramienia BET/SAL (oceniającego ww. punkt końcowy), odstąpiono od jego oceny dla KAL/BET.
- ❖ Brak możliwości porównania profilu bezpieczeństwa (BET/SAL vs KAL/BET) ze względu na różne okresy obserwacji (4 tyg vs 8 tyg.).



---

## 13. Dyskusja

---

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa betametazonu dipropionian połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*<sup>®</sup>, 0,64 mg + 20 mg)/g) w postaci roztworu na skórę w porównaniu z klobetazolem oraz kalcypotriolem w połączeniu z dipropionianem betametazonu w miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Wybrana populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym dla preparatu *Salbetan*<sup>®</sup>. Lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę.

Za adekwatną grupę referencyjną dla ocenianej interwencji uznano kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci żelu. Stanowi on najbardziej adekwatny komparator, ponieważ zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia jest to jedyny preparat złożony refundowany w Polsce w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Ponadto, jest to lek wskazywany przez wytyczne kliniczne, rekomendowany przez ekspertów medycznych, dodatkowo zawiera tę samą substancję czynną co oceniana interwencja.

Dodatkowo, wybrany został drugi komparator dla ocenianej interwencji. Klobetazol w postaci roztworu na skórę stanowi również adekwatny komparator dla produktu leczniczego *Salbetan*<sup>®</sup>. Jest to lek wskazywany przez eksperta medycznego, jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Klobetazol w postaci roztworu jest aktualnie refundowany we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym (łuszczycy owłosionej skóry głowy).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [12], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [37].

Do analizy efektywności eksperymentalnej włączono badania RCT, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMiT charakteryzują się najwyższym poziomem wiarygodności (typ II A, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją).

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA. Uzupełniająco do dodatkowej oceny

bezpieczeństwa włączono badania obserwacyjne/postmarketingowe, analizujące ocenianą interwencję w populacji z łuszczycą owłosionej skóry głowy oraz innymi dermatozami.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej uwzględniono badania obserwacyjne (prospektywne oraz retrospektywne, postmarketingowe) analizujących BET/SAL w postaci roztworu w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne *Hillström 1982* bezpośrednio porównujące BET/SAL z KŁO w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośrednich jak i pośrednich porównań analizowanych interwencji BET/SAL względem KAL/BET.

A zatem, w ramach analizy efektywności eksperymentalnej (BET/SAL vs KAL/BET) zostało przeprowadzone zestawienie danych bez ilościowych wskaźników różnic, czyli zestawienie danych odrębnych ze zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej (BET/SAL) oraz uwzględnionego komparatora (KAL/BET) w analizowanym wskazaniu (łuszczycy owłosionej skóry głowy). Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz wytycznymi AOTMiT.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne (*Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009*) oceniające KAL/BET w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

W zestawieniu danych zbiorczych zostały uwzględnione wyłącznie wyniki z badań klinicznych dla ramion, które stanowią przedmiot analizy: BET/SAL (*Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976*) oraz KAL/BET (*Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009*).

Wszystkie włączone badania (z ramienia BET/SAL oraz KAL/BET) są prospektywnymi badaniami z randomizacją przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych. W większości z nich zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Wyjątek stanowi badanie *Kragballe 2009*, które zostało zaprojektowane jako badanie pojedynczo zaślepienie (ang. *single-blind*). Można zatem stwierdzić, iż prawie wszystkie ww. badania cechuje jednorodność metodologiczna w zakresie procedury randomizacji oraz zaślepienia.

W związku z powyższym możemy stwierdzić, że wszystkie włączone do analizy głównej badania stanowią wiarygodne próby kliniczne, a ich wyniki powinny być podstawą analizy efektywności kosztowej.

Schemat podawania analizowanej interwencji jest zgodny z dawkowaniem zamieszczonym w ChPL leku *Salbetan*<sup>®</sup> [5]

We wszystkich analizowanych badaniach w ramach analizy efektywności eksperymentalnej BET/SAL oceniany był w populacji dorosłych pacjentów łuszczycą owłosionej skóry głowy. Wyniki z odnalezionych dowodów naukowych w pełni odnoszą się do całej populacji zgodnej z ChPL oraz wnioskiem refundacyjnym.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opinią eksperta klinicznego, polskimi i zagranicznymi wytycznymi klinicznymi, przeglądami systematycznymi, a także wynikami badań, które zostały włączone do analizy.

Głównym punktem końcowym w analizowanych badaniach była odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy. Zgodnie z opinią eksperta medycznego odpowiedź na leczenie jest najważniejszym punktem końcowym z punktu widzenia zarówno lekarza jak i samego pacjenta.

W badaniach klinicznych dla BET/SAL włączonych do analizy efektywności eksperymentalnej nie oceniono jakości życia przy użyciu skal takich jak: SF-36, EQ-5D. Łuszczycą jest chorobą nie związaną ze śmiertelnością, należy jednak zwrócić uwagę, iż jest to choroba znacznie obniżająca jakość życia. W badaniu *Hillström 1982* analizowano poprawę zmian łuszczycowych w tym świąd skóry. Liczne dowody naukowe wskazują, iż czynnikami negatywnie wpływającymi na jakość życia pacjentów z łuszczycą była obecność świądu. W opracowaniu *Hrehorów 2007* [16] oceniono jakość życia osób chorych na łuszczycę w którym wskazano, iż czynnikami negatywnie wpływającymi na jakość życia pacjentów z łuszczycą była obecność świądu (DLQI =12,3±7,0 punktów) w porównaniu do chorych bez świądu (DLQI=6,5±6,8 punktu) [p=0,01]. Ponadto, obniżenie jakości życia silnie korelowało z nasileniem świądu, ocenionym na podstawie skali VAS (r=0,48; p<0,001), jak i metodzie kwestionariuszowej (r=0,43; p<0,001). Potwierdzono to również w innym badaniu *Mrowietz 2012* [30], w którym zbadano wpływ świądu na jakość życia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy leczonych etanerceptem. Związek wpływu występowania świądu na jakość życia oceniono za pomocą następujących skal: *Psoriasis Area and Severity Index*, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, *Hospital Anxiety and Depression Screening (HADS)*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)*, *Euro-Qol 5D (EQ-5D) and Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Index II*. W 24. tygodniu, ponad ¾ pacjentów (73%) miało istotną klinicznie poprawę świądu, która była istotnie związana z poprawą jakości życia we wszystkich analizowanych skalach w porównaniu do chorych z bez poprawy (p<0,001). Z uwagi na to, że świąd ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczycą, należy zwracać uwagę na ocenę nasilenia świądu u tych pacjentów. Potwierdza to również ekspert medyczny, który wskazuje, że świąd

jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności eksperymentalnej dla BET/SAL w postaci roztworu na skórę w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy dowiedziono, iż BET/SAL wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w postaci redukcji świądu w porównaniu do KLO. Ponadto, leczenie BET/SAL wiązało się z większą częstością uzyskania całkowitego wyleczenia po 3 tyg. terapii niż stosowanie KLO (84% vs 60%). Jednak obliczony parametr korzyści względnej (RB) nie wykazywał istotności statystycznej. Najprawdopodobniej przyczyną braku uzyskania istotności statystycznej była zbyt mała liczebność populacji badania. Należy jednak podkreślić, iż BET/SAL wykazuje numeryczną wyższość dla analizowanego punktu końcowego w porównaniu z KLO.

Porównanie pośrednie jakościowe (BET/SAL vs KAL/BET) wskazuje, iż, w grupie ocenianej interwencji (BET/SAL) odpowiedź na leczenie definiowana jako całkowite wyleczenie po 3-4 tyg. leczenia uzyskało, aż 81,7% pacjentów. W grupie komparatora (KAL/BET) analiza wyników wykazała, że 59,8% pacjentów uzyskała odpowiedź na leczenie definiowaną jako brak objawów lub łagodną postać choroby. Należy podkreślić, iż odpowiedź na leczenie definiowana w badaniach dla KAL/BET oprócz braku objawów („absent”) uwzględnia dodatkową składową w postaci uzyskania bardzo łagodnej postaci choroby, zatem możemy spodziewać się przeszacowania wyników w grupie komparatora względem analizowanej interwencji.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że BET/SAL w postaci roztworu na skórę charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. W żadnym z analizowanych badań klinicznych nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych była znikoma. Ponadto, preparat BET/SAL cechował się wysoką akceptowalnością kosmetyczną (*Hillström 1978a*).

Analiza skuteczności praktycznej również potwierdziła, wysoką skuteczność BET/SAL w postaci roztworu na skórę w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Przedstawione dowody naukowe świadczą, że oceniany produkt leczniczy (*Salbetan®*) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT.

Podobną, wysoką skuteczność ocenianej interwencji w miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy i innych dermatoz raportowano w innych randomizowanych badaniach klinicznych, wyłączonych z niniejszego raportu z uwagi na niespełnienie predefiniowanych kryteriów PICOS.

W randomizowanym badaniu *Nolting 1983* [31] analizowano skuteczność kliniczną BET/SAL w postaci roztworu w porównaniu do dipropionianu betametazonu u 100 pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy i innymi dermatozami. Uzyskane wyniki wskazują, iż BET/SAL charakteryzuje się



szybkim początkiem wstępnej poprawy klinicznej, natychmiastowym początkiem łuszczenia się i zmniejszenia świądu oraz stanu zapalnego.

Z kolei w badaniu *Elie* 1983 [8] (wyłączone z powodu nieadekwatnej populacji) wykazano, iż preparat złożony w postaci roztworu stosowany u 40 pacjentów ze zmianami rumieniowo-łuszczącymi w obrębie owłosionej skóry głowy jest skuteczniejszy w eliminacji łusek, świądu oraz zaczerwienienia w porównaniu do stosowania samego dipropionianu betametazonu. Znamienne statystyczną przewagę ocenianej interwencji nad placebo wykazano w poprawie globalnej oceny objawów leczenia w ocenie badaczy (po 2 tyg.  $p < 0,01$  oraz 3 tyg.  $p < 0,02$ ). Podczas 3 tyg. terapii BET/SAL nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Wysoka skuteczność i dobra tolerancja połączenia dipropionian betametazonu i kwasu salicylowego została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych. Skojarzenie tych substancji zapewnia lepsze przenikanie sterydu przez skórę, gdzie jest to szczególnie ważne w przypadku ognisk o nadmiernie zrogowaciałej powierzchni [36]. Ponadto, z klinicznego punktu widzenia dodatek kwasu salicylowego przyczynia się do skrócenia czasu trwania leczenia co w przypadku stosowania GKS ma istotne znaczenie ze względu na ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. [5] Połączenie dwóch substancji poprawia również skuteczność leczenia i tolerancję, upraszcza schemat dawkowania i sprzyja stosowaniu się chorego do zaleceń. [43]

Długa obecność na rynku preparatów zawierających w swoim składzie betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym spowodowała że jego skuteczność była oceniana w licznych badaniach, które zweryfikowały również bezpieczeństwo jego stosowania. Preparat *Salbetan*<sup>®</sup> jako wartościowy lek stanowi istotną alternatywę w grupie dostępnych leków refundowanych w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy. Refundacja dla produktu *Salbetan*<sup>®</sup> pozwoli na uzyskanie dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej pacjentom z łuszczycą owłosionej skóry głowy.



## 14. Wnioski końcowe

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

**Porównanie bezpośrednie BET/SAL vs KLO**

- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności eksperymentalnej dla BET/SAL w postaci roztworu na skórę w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy dowiedziono, iż BET/SAL wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu z KLO w redukcji świądu (tj. parametru istotnie związanego z jakością życia pacjentów z łuszczycą).
- ❖ Terapia BET/SAL wykazała również numeryczną wyższość nad KLO w zakresie uzyskania całkowitego wyleczenia po 3 tyg. leczenia.
- ❖ Nie odnotowano przypadków niepowodzenia leczenia w grupie BET/SAL. Odnotowano 3 przypadki niepowodzenia leczenia w grupie KLO.

**Porównanie pośrednie jakościowe BET/SAL vs KAL/BET**

- ❖ Analiza zbiorcza wyników badań skuteczności eksperymentalnej (BET/SAL: *Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976*) oraz (KAL/BET: *Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009*) wskazuje, że w grupie ocenianej interwencji odpowiedź na leczenie - wyleczenie po 3-4 tyg. uzyskało, aż 81,7% pacjentów. W grupie komparatora analiza wyników wykazała, że 59,8% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie definiowaną jako brak objawów lub łagodna postać choroby.

Podsumowując, BET/SAL w postaci roztworu na skórę wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu do KLO w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą jakościową w oparciu o badania RCT wskazują na numerycznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie BET/SAL w porównaniu z KAL/BET.

#### Porównanie bezpośrednie BET/SAL vs KLO

- ❖ Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa dla BET/SAL podawanego w postaci roztworu na skórę wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do KLO w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy.
- ❖ W grupie pacjentów leczonych BET/SAL nie utracono żadnego pacjenta z badania. Natomiast w grupie KLO utracono 2 pacjentów.
- ❖ Podczas 3 tyg. terapii liczba odnotowywanych zdarzeń niepożądanych była znikoma. W czasie trwania badania jedynie u trzech pacjentów (2 w grupie KLO i 1 w grupie BET/SAL) zaobserwowano zdarzenia niepożądane.

#### Porównanie pośrednie jakościowe BET/SAL vs KAL/BET

- ❖ Wyniki profilu bezpieczeństwa w badaniach klinicznych dla KAL/BET zostały przedstawione wyłącznie dla 8 tyg. okresu obserwacji. Z kolei dla ocenianej interwencji po 3-4 tygodniach terapii. A zatem istnieje możliwość przeszacowania wyników na korzyść ocenianej interwencji (BET/SAL) względem komparatora. Mając powyższe na uwadze, w analizie bezpieczeństwa zostały przedstawione wyniki wyłącznie dla BET/SAL. Należy podkreślić, iż preparat zawierający KAL/BET w postaci żelu był już przedmiotem oceny AOTMIT.
- ❖ Na podstawie przeprowadzonej analizy (*Fredriksson 1976, Hillström 1978a, Hillström 1982*) wykazano, że BET/SAL podawany w postaci roztworu na skórę charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa.
- ❖ Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była znikoma. Ponadto, preparat BET/SAL cechował się wysoką akceptowalnością kosmetyczną (*Hillström 1978a*).

Wobec przedstawionych powyżej informacji należy stwierdzić, że leczenie preparatem *Salbetan*<sup>®</sup> jest bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

## SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

- ❖ Odnaleziono 3 badania o charakterze obserwacyjnym (*Hillström 1978b*, *Hovding 1981*, *Mattelaer 1979*) bezpośrednio oceniające skuteczność praktyczną BET/SAL podawanego w postaci roztworu na skórę w leczeniu pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.
- ❖ Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wysoką skuteczność zastosowanej terapii. W badaniu *Hillström 1978b* podczas 3 tyg. terapii preparatem BET/SAL, aż u 80,5% pacjentów uzyskano całkowite wyleczenie. Brak poprawy odnotowano wyłącznie u 1 pacjenta. W badaniu *Mattelaer 1979* po 3 tygodniach leczenia uzyskano znaczną lub całkowitą poprawę u 13 pacjentów, co stanowi 72% wszystkich pacjentów leczonych z powodu łuszczycy owłosionej skóry głowy.
- ❖ Z kolei, w badaniu *Hovding 1981* po 4-tygodniowym okresie leczenia wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu ocenili swój stan zdrowia jako lepszy w porównaniu do stanu wyjściowego. Ponadto, po 2 tygodniach terapii u żadnego z pacjentów nie występowały przeczasy, a po 3 tygodniach u wszystkich pacjentów został wyeliminowany świąd.

Podsumowując, analiza skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych wykazała, że BET/SAL w postaci roztworu na skórę jest wysoce skuteczną terapią w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Przedstawione dane dowody naukowe świadczą, że oceniany produkt leczniczy (*Salbetan®*) cechuje się zbliżoną skutecznością leczenia, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań klinicznych RCT.

- ❖ Zgodnie z ChPL (*Salbetan*<sup>®</sup>) do działań niepożądanych związanych z zastosowaniem omawianego preparatu zaliczono zaburzenia układu immunologicznego, zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Podczas zewnętrznego stosowania kwasu salicylowego może wystąpić suchość skóry, podrażnienie skóry i niepożądane łuszczenie się skóry. Glikokortykosteroidy mogą opóźnić gojenie się ran.
- ❖ Na przeszukiwanych stronach FDA, EMA, URPLIPB nie zidentyfikowano dodatkowych (innych niż zawartych w ChPL), istotnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego *Salbetan*<sup>®</sup>.
- ❖ Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych (*Gip 1981, Lindemayr 1981, Malfitan 198, Hillström 1978b, Hovding 1981, Mattelaer 1979*) potwierdziła, iż BET/SAL w postaci roztworu na skórę jest bezpiecznym preparatem, zarówno w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, jak i innych dermatoz. Zdarzenia niepożądane, jakie obserwowano najczęściej dotyczyły zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (uczucie pieczenia, suchość skóry, ból, zapalenie mieszków włosowych). W 2 badaniach (*Lindemayr 1981, Hillström 1978b*) potwierdzono wysoką akceptowalność kosmetyczną preparatu. Częstość odnotowywanych zdarzeń niepożądanych była znikoma. W badaniu *Gip 1981* nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa BET/SAL podawanego w postaci roztworu na skórę zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie efektywności eksperymentalnej. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż BET/SAL jest preparatem o niskim ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

## 15. Załączniki

### 15.1. Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej z badań RCT dla BET/SAL

#### *Fredriksson 1976*

W badaniu *Fredriksson 1976* oceniono poprawę zmian łuszczykowych: stwardnienie, zliszajowacenie (lichenizacja), przeczony, stan zapalny, powstawanie strupów, łuszczenie się skóry, świąd i ból. Stopień nasilenia w skali od 1 do 3 gdzie: 0-brak, 1-łagodne, 2-umiarkowane, 3-ciężkie. Wyniki w tabeli poniżej przedstawiają ocenę stanu zapalnego oraz stwardnienia skóry po 4 tyg. terapii BET/SAL.

Tabela 43 Skuteczność kliniczna poprawa -zmian łuszczykowych (stan zapalny, stwardnienie skóry) BET/SAL (*Fredriksson 1976*)

Poprawa (punkty)	N	Stwardnienie skóry, n (%)	Stan zapalny, n (%)
+2 punkty lub więcej	30	26 (87)	28 (93)
+1 punkt lub więcej	30	4 (13)	2 (7)

Po 4 tyg. terapii, aż u 87% pacjentów stosujących BET/SAL odnotowano poprawę stwardnienia skóry (poprawa  $\geq 2$  punkty) oraz u 93% pacjentów redukcję stanu zapalnego (poprawa  $\geq 2$  punkty).

W badaniu *Fredriksson 1976* oceniono poszczególne składowe całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza:

- Wyleczenie;
- Wyraźna poprawa (powyżej 70%);
- Umiarkowana poprawa (pomiędzy 30-70%);
- Brak zmian i pogorszenie.

Wyniki dla punktu końcowego, jakim jest wyleczenie zostały przedstawione w rozdziale 9.10.



Tabela 44 Skuteczność kliniczna - odpowiedź na leczenie (znacząca poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, pogorszenie) BET/SAL (Fredriksson 1976)

Odpowiedź na leczenie	N	n (%)
Znacząca poprawa	30	5 (17,0)
Umiarkowana poprawa	30	2 (7,0)
Niewielka poprawa	30	0 (0,0)
Brak zmian	30	0 (0,0)
Pogorszenie	30	0 (0,0)

Podczas 4-tygodniowej terapii BET/SAL nie odnotowano żadnego pogorszenia łuszczycy, u ponad 70% pacjentów uzyskano całkowite wyleczenie.

#### Hillström 1978a

W badaniu *Hillström 1978a* poddano ocenie poszczególne komponenty całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza:

- Wyleczenie;
- Wyraźna poprawa (powyżej 70%);
- Umiarkowana poprawa (pomiędzy 30-70%);
- Brak zmian i pogorszenie.

Wyniki dla punktu końcowego jakim jest wyleczenie zostały przedstawione w rozdziale 9.10.

Tabela 45 Skuteczność kliniczna - odpowiedź na leczenie (znacząca poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, pogorszenie) BET/SAL (Hillström 1978a)

Odpowiedź na leczenie	N	1 tydz.	2 tydz.	3 tydz.
		n	n	n
Znacząca poprawa	39	15	5	4
Umiarkowana poprawa	39	6	3	2
Niewielka poprawa	39	2	1	0
Brak zmian	39	0	0	0
Pogorszenie	39	0	0	0

Już po 1 tygodniu terapii BET/SAL u wszystkich pacjentów wystąpiła jakakolwiek poprawa. Z kolei po 3 tyg. u ponad 80% chorych odnotowano wyleczenie, czyli całkowitą redukcję objawów.

## 15.2. Dodatkowa ocena skuteczności klinicznej z badań RCT dla KAL/BET

### Ortonne 2009

#### Jakość życia

W publikacji *Ortonne 2009* (tj. publikacji do badania *Kragballe 2009*) analizowano jakość życia ocenioną za pomocą kwestionariuszy SF-36<sup>4</sup>, Skindex 16<sup>5</sup> po 4 tyg. terapii KAL/BET.

Tabela 46 Skuteczność kliniczna – jakość życia (SF-36, Skindex16), KAL/BET (*Ortonne 2009*)

Domeny kwestionariuszy	N	Okres obserwacji	Średnia zmiana względem wartości wyjściowych, (SD)	Wartość statystyczna p (względem wartości wyjściowych)
<b>Kwestionariusz SF-36</b>				
Ogólne funkcjonowanie fizyczne (komponenta)	207	4 tyg.	0,8 (bd)	p=0,027
Ogólne funkcjonowanie psychiczne (komponenta)	207		1,6 (bd)	p=0,017
Domena-odczuwanie bólu	207		bd	p<0,001
Domena-witalność	207		bd	p<0,001
Domena-funkcjonowanie społeczne	207		bd	p=0,014
Domena-Zdrowie psychiczne	207		bd	p=0,002
<b>Kwestionariusz Skindex 16</b>				
Skindex 16 (ogółem)	162	4 tyg.	-28,1 (bd)	p<0,001
Skindex 16 (symptomy)	162		-317 (bd)	p<0,001
Skindex 16 (emocje)	162		-34,0 (bd)	p<0,001
Skindex 16 (funkcjonowanie)	162		-17,3 (bd)	p<0,001

Po 4 tyg. terapii KAL/BET odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia wyrażoną wg kwestionariusza SF-36 (wszystkie domeny, komponenty) względem wartości wyjściowych. Ponadto, odnotowano istotną statystycznie różnicę względem wartości wyjściowych ( $p<0,001$ ) w ocenie jakości życia wg kwestionariusza Skindex-16.

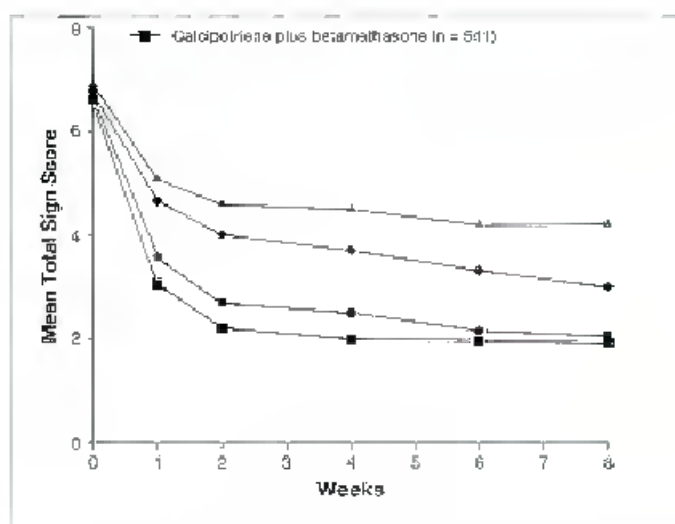
<sup>4</sup> Kwestionariusz SF-36v.2 składa się z 36 pytań, które podzielone są na 8 kategorii: funkcjonowanie fizyczne –ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból, ogólne postrzeganie zdrowia, wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, witalność. [20]

<sup>5</sup> Skala Skindex 16 (skrócona wersja skali Skindex 29), której celem jest rozróżnienie uciążliwości chorób skóry w określonym czasie oraz dokonanie oceny, jak zmienia się jakość życia pacjenta wraz ze zmianą stanu skóry. Ocenie poddaje się następujące elementy: dyskomfort fizyczny, ograniczenia w codziennym życiu, zmiany funkcji poznawczych i społecznych pod wpływem choroby, nasilenie depresji, lęku, uczucia wstydu i złości. [2]

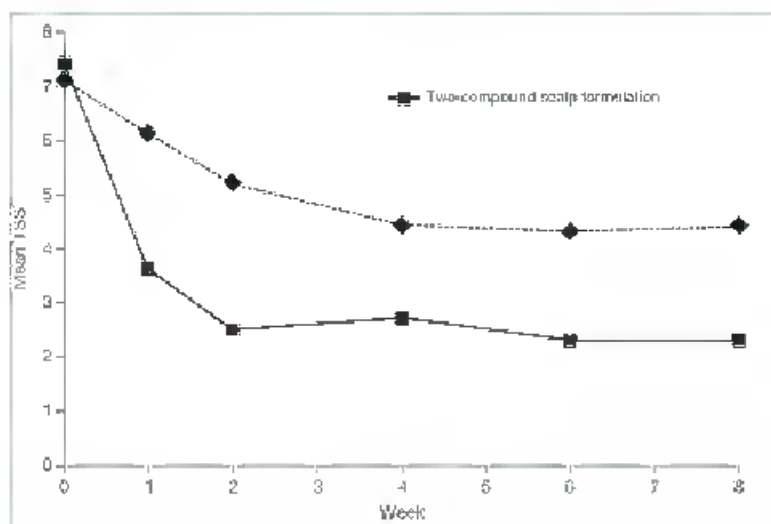
Ortonne 2009, van de Kerkhof 2009, Jemec 2009

W badaniach oceniających KAL/BET (Ortonne 2009, Van de Kerkhof 209, Jemec 2009) poddano analizie całkowity wynik nasilenia objawów (ang. *Total Sign Score*) definiowany jako suma osobno ocenianych objawów łuszczycy: naciek, złuszczenie, rumień wg. 5-stopniowej skali. Wyniki dla ww. punktu końcowego po 4 tyg. terapii zostały przedstawione wyłącznie w formie graficznej. Średnia wyjściowa liczba punktów w skali TSS w ww. badaniach klinicznych była zbliżona i wynosiła około 7 punktów.

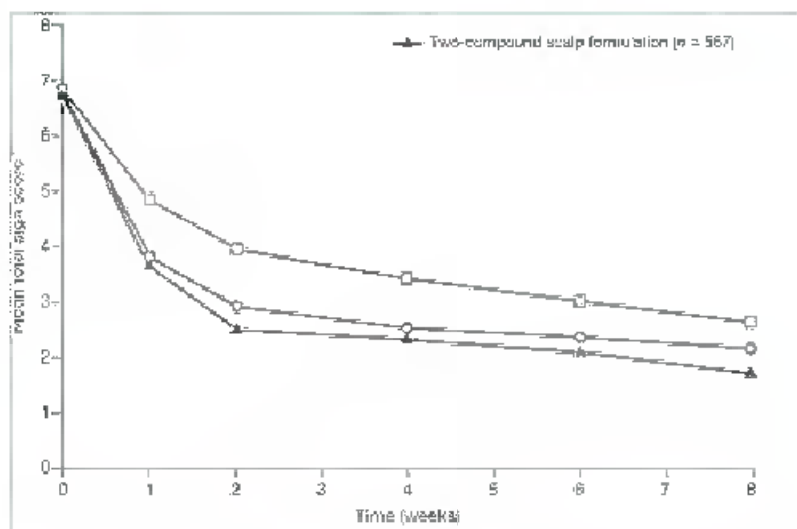
Szczegółowe dane zamieszczono na poniższych wykresach.



Wykres 4 Nasilenie objawów klinicznych łuszczycy wg skali TSS (Jemec 2009)



Wykres 5 Nasilenie objawów klinicznych łuszczycy wg skali TSS (Kragballe 2009)



Wykres 6 Nasilenie objawów klinicznych łuszczycy wg skali TSS (Van de Kerkhof 2009)

Analizując powyższe wykresy możemy stwierdzić, iż średnia redukcja objawów w skali TSS znacząco zmalała (poniżej 3 punktów) po 4 tygodniach terapii KAL/BET.

### 15.3. Szczegółowe charakterystyki badań

Tabela 47 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009)

Badanie	Charakterystyka				
	KAL/BET żel	BET żel	KAL żel	PL żel	
1 505 pacjentów z 101 ośrodków w 8 krajach (Kanada, Dania, Francja, Norwegia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania).					
Charakterystyka pacjentów.					
	<b>Interwencja</b>				
N	541	556	272	136	
Wiek średnia ± SD (zakres)	47,9 (15,4)	49,5 (15,9)	50,1 (16,6)	49,6 (15,8)	
Płeć, n = kobiet (%)	282 (52,1)	323 (58,1)	151 (55,5)	75 (55,1)	
Rasa kaukaska, n (%)	518 (95,7)	538 (96,8)	265 (97,4)	129 (94,9)	
Wzrost (Wzrost) (średnia ± SD) (zakres)	15,4 (13,5)	17,4 (13,5)	16,7 (14,0)	16,3 (13,1)	
Rozległość zmian tuszycowych na owłosionej skórze głowy, n (%)	< 10% 10%-29% 30%-49% 50%-69% 70%-89% 90%-100%	0 (0) 194 (35,9) 144 (26,6) 76 (14,0) 70 (12,9) 57 (10,5)	3 (0,5) 174 (31,3) 144 (25,9) 83 (14,9) 85 (15,3) 67 (12,1)	0 (0) 105 (38,6) 67 (24,6) 32 (11,8) 38 (14) 30 (11,0)	
IGA, N, (%)	Łagodna Umiarkowana Ciężka Bardzo ciężka	47 (8,7) 304 (56,2) 156 (28,8) 34 (6,3)	25 (4,5) 317 (57,0) 183 (32,9) 31 (5,6)	16 (5,9) 156 (57,4) 87 (32,0) 13 (4,8)	10 (7,4) 69 (50,87) 49 (36,0) 8 (5,9)
TSS, średnia (SD)		6,7 (1,9)	6,9 (1,8)	6,8 (1,8)	
				7,0 (1,9)	
Kragballe 2009	312 pacjentów z 17 ośrodków w pięciu krajach (Belgia, Kanada, Dania, Francja i Szwecja) z tuszycą owłosionej skóry głowy, obejmującą co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne lub wcześniej zdiagnozowana tuszycą zwykła tłoowa i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym w ocenie badacza (IGA). Charakterystyka pacjentów:				



Badanie	Charakterystyka			
	Interwencja	KAL/BET żel	BET żel	KAL roztwór
N	207			105
Wiek, średnia ± SD (zakres)	50,8 ± 15,3			51,4 ± 15,6
Płeć, n = mężczyźni (%)	90 (43,5)			44 (41,9)
Rasa kaukaska, n (%)	205 (99,0)			104 (99,0)
Czas trwania choroby (lata) średnia ± SD (zakres)	18,4 ± 13,8			19,3 ± 16,0
IGA, N (%)	Umiarkowana	113 (54,6)		64 (61,0)
	Ciężka	78 (37,7)		34 (32,4)
	Bardzo ciężka	16 (7,7)		7 (6,7)
TSS, średnia (SD)	7,4 (1,7)			7,1 (1,8)

1 417 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obejmująca co najmniej 10% powierzchni skóry głowy; objawy kliniczne (lub wcześniej) zdiagnozowane łuszczyca zwykła tułowia i/lub kończyn; postać choroby w stopniu co najmniej umiarkowanym w ocenie badacza (IGA).

Charakterystyka pacjentów.

van de Kerkhof 2009	Charakterystyka			
	Interwencja	KAL/BET żel	BET żel	KAL żel
N	568	563		286
Wiek, średnia ± SD (zakres)	48,5 (16,4) (18-92)	47,9 (16,4) (18-85)		48,7 (16,2) (18-88)
Płeć, n = kobiet (%)	330 (58,1)	303 (53,8)		149 (52,1)
Rasa kaukaska, n (%)	559 (98,4)	545 (96,8)		274 (95,8)
Czas trwania choroby (lata) średnia ± SD	15,7 (13,3)	16,1 (13,7)		15,8 (12,9)
Rozległość zmian łuszczycowych na owłosionej skórze głowy, n (%)	< 10%	1 (0,2)	0	0
	10%-29%	207 (36,4)	188 (33,5)	95 (33,2)
	30%-49%	158 (27,8)	155 (27,6)	83 (29,0)
	50%-69%	86 (15,1)	89 (15,8)	53 (18,5)
	70%-89%	64 (11,3)	69 (12,3)	32 (11,2)
90%-100%	52 (9,2)	61 (10,9)	23 (8,0)	
Stopień zaawansowania choroby, N, (%)	Lagodna	56 (9,9)	45 (8,0)	35 (12,2)
	Umiarkowana	311 (54,8)	302 (53,6)	147 (51,4)
	Ciężka	170 (29,9)	189 (33,6)	94 (32,9)
TSS, średnia (SD)	31 (5,5)	27 (4,8)		10 (3,5)
	6,8 (1,9)	6,9 (1,8)		6,8 (1,8)

Tabela 48 Charakterystyka interwencji dla badań BET/SAL (Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976)

Badanie	Opis interwencji	Okres obserwacji
Hillström 1982	<p>Pacjentów losowo przydzielono do 2 grup terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu (30 ml roztworu – 1 butelka) podawany dwa razy dziennie. 4 butelki na tydzień, po każdym tygodniu pacjenci otrzymywali kolejne 4 butelki leku (do 12 butelek w czasie całego okresu obserwacji);</li> <li>klobetazol propionianu w postaci roztworu po 30 ml roztworu (1 butelka) podawany dwa razy dziennie. 4 butelki na tydzień, po każdym tygodniu pacjenci otrzymywali kolejne 4 butelki leku (do 12 butelek w czasie całego okresu obserwacji).</li> </ul>	3 tyg.
Hillström 1978a	<p>Pacjentów losowo przydzielono do 2 grup terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu (30 ml roztworu – 1 butelka) podawany dwa razy dziennie. Pacjenci otrzymywali 120 ml roztworu na tydzień.</li> <li>walerianian betametazonu w postaci roztworu (30 ml roztworu – 1 butelka) podawany dwa razy dziennie. Pacjenci otrzymywali 120 ml roztworu na tydzień.</li> </ul>	3 tyg.
Fredriksson 1976	<p>Pacjentów losowo przydzielono do 3 grup terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dipropionian betametazonu (0,05%) w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem);</li> <li>Dipropionian betametazonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem);</li> <li>Acetonid triamcynolonu + 2% kwas salicylowy w postaci roztworu podawany dwa razy dziennie (rano i wieczorem).</li> </ul>	4 tyg.

Tabela 49 Charakterystyka interwencji dla badań KAL/BET (Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009)

Badanie	Opis	Okres obserwacji
Jemec 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalcypotriol/dipropionian betametazonu w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>Kalcypotriol w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>Betametazon w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>Placebo w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> </ul>	4 tyg.
Kragballe 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalcypotriol/dipropionian betametazonu w postaci żelu nakładany na skórę głowy raz dziennie.</li> <li>Kalcypotriol w postaci roztworu na skórę głowy nakładany dwa razy dziennie</li> </ul>	4 tyg.
van de Kerkhof 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalcypotriol/dipropionian betametazonu w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>Kalcypotriol w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> <li>Betametazon w postaci żelu nakładany na chorobowo zmienione miejsca na owłosionej skórze głowy raz dziennie.</li> </ul>	4 tyg.

## 15.4. Strategie wyszukiwania

Tabela 50 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	betamethasone-17,21-dipropionate	415
#2	betamethasone-17,21-dipropionate [Supplementary Concept]	379
#3	betamethasone dipropionate	669
#4	betamethasone propionate	417
#5	betamethasone	8113
#6	betamethasone [Mesh]	6819
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	8113
#8	Salicylic Acid	14277
#9	Salicylic Acid [Mesh]	7576
#10	Acid, Salicylic	14277
#11	o-Hydroxybenzoic Acid	14286
#12	Acid, o-Hydroxybenzoic	14277
#13	o Hydroxybenzoic Acid	14286
#14	Acid, ortho-Hydroxybenzoic	14330
#15	ortho Hydroxybenzoic Acid	14330
#16	2-Hydroxybenzoic Acid	14346
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	14339
#18	#7 AND #17	59
#19	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination [Supplementary Concept]	6
#20	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination*	6
#21	betamethasone dipropionate and salicylic acid drug combination	6
#22	betamethasone dipropionate - salicylic acid	10
#23	Diprosalic	11
#24	Salbetan	0
#25	Betosalik	6

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#26	betamethasone dipropionate plus salicylic acid	5
#27	betamethasone dipropionate and salicylic acid	34
#28	betamethasone dipropionate with salicylic acid	34
#29	betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid	2
#30	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	55
#31	#18 OR #30	80
#32	betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination	28
#33	betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination* [Supplementary Concept]	28
#34	Xamiol gel	28
#35	Taclonex	36
#36	Dovobet	50
#37	Daivobet	53
#38	betamethasone dipropionate and calcipotriol	219
#39	betamethasone dipropionate plus calcipotriol	60
#40	betamethasone plus calcipotriol	69
#41	betamethasone dipropionate with calcipotriol	219
#42	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	233
#43	calcipotriene	950
#44	calcipotriene [Supplementary Concept]	874
#45	calcipotriol	1200
#46	#43 OR #44 OR #45	1200
#47	#5 OR #6	8113
#48	#46 AND #47	338
#49	#42 OR #48	338
#50	#31 OR #49	406

Tabela 51 Embase (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'betamethasone dipropionate'/exp	2499
#2	'betamethasone-17,21-dipropionate':ti,ab,kw	98
#3	'betamethasone propionate':ti,ab,kw	7
#4	'betamethasone'/exp	16024
#5	betamethasone':ti,ab,kw	6203
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	19 356
#7	salicylic acid'/exp	21128
#8	'acid, salicylic':ti,ab,kw	365
#9	'o-hydroxybenzoic acid':ti,ab,kw	28
#10	'acid, o-hydroxybenzoic':ti,ab,kw	6
#11	'o hydroxybenzoic acid':ti,ab,kw	28
#12	'acid, ortho-hydroxybenzoic':ti,ab,kw	0
#13	'acid, ortho-hydroxybenzoic':ti,ab,kw	3
#14	'2-hydroxybenzoic acid':ti,ab,kw	135
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	21,342
#16	#6 AND #15	426
#17	betamethasone dipropionate'/exp AND 'salicylic acid'/exp	242
#18	betamethasone dipropionate':ti,ab,kw AND 'salicylic acid drug combination':ti,ab,kw	11
#19	'betamethasone dipropionate - salicylic acid':ti,ab,kw	5
#20	'diprosalic':ti,ab,kw	6
#21	salbetan':ti,ab,kw	0
#22	betamethasone dipropionate plus salicylic acid':ti,ab,kw	4
#23	'befosalik':ti,ab,kw	1
#24	betamethasone dipropionate with salicylic acid':ti,ab,kw	8
#25	'betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid':ti,ab,kw	2
#26	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	253
#27	#16 OR #26	436



Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#28	betamethasone dipropionate plus calcipotriol/exp	465
#29	betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination:ti,ab,kw	0
#30	'xamiol gel':ti,ab,kw	5
#31	'taclonex':ti,ab,kw	14
#32	'dovobet':ti,ab,kw	46
#33	'daivobet':ti,ab,kw	47
#34	'betamethasone dipropionate':ti,ab,kw AND 'calcipotriol':ti,ab,kw	201
#35	'betamethasone dipropionate plus calcipotriol':ti,ab,kw	3
#36	'betamethasone plus calcipotriol':ti,ab,kw	0
#37	betamethasone dipropionate with calcipotriol:ti,ab,kw	1
#38	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	535
#39	'calcipotriol'/exp	3619
#40	'calcipotriene':ti,ab,kw	290
#41	#39 OR #40	3 663
#42	#4 OR #5	17,849
#43	#41 AND #42	503
#44	#38 OR #43	845
#45	#27 OR #44	1 185

Tabela 52 COCHRANE (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	betamethasone-17,21-dipropionate: ti,ab,kw	43
#2	betamethasone-17,21-dipropionate [Mesh]	0
#3	betamethasone dipropionate: ti,ab,kw	365
#4	betamethasone propionate	125
#5	Betamethasone: ti,ab,kw	1870
#6	betamethasone [Mesh]	1099
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2039
#8	Salicylic Acid: ti,ab,kw	770
#9	Salicylic Acid [Mesh]	0
#10	Acid, Salicylic: ti,ab,kw	770
#11	o-Hydroxybenzoic Acid: ti,ab,kw	0
#12	Acid, o-Hydroxybenzoic: ti,ab,kw	0
#13	o Hydroxybenzoic Acid: ti,ab,kw	2
#14	Acid, ortho-Hydroxybenzoic: ti,ab,kw	0
#15	ortho Hydroxybenzoic Acid: ti,ab,kw	0
#16	2-Hydroxybenzoic Acid: ti,ab,kw	2
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	774
#18	#7 AND #17	36
#19	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination [Mesh]	0
#20	betamethasone dipropionate, salicylic acid drug combination: ti,ab,kw	10
#21	betamethasone dipropionate and salicylic acid drug combination: ti,ab,kw	10
#22	betamethasone dipropionate - salicylic acid: ti,ab,kw	2
#23	Diprosalic: ti,ab,kw	8
#24	Salbetan: ti,ab,kw	0
#25	Belosalik: ti,ab,kw	0
#26	betamethasone dipropionate plus salicylic acid: ti,ab,kw	8
#27	betamethasone dipropionate and salicylic acid: ti,ab,kw	26

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#28	betamethasone dipropionate with salicylic acid: ti,ab,kw	21
#29	betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid: ti,ab,kw	2
#30	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	26
#31	#18 OR #30	36
#32	betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination	72
#33	betamethasone dipropionate, calcipotriol drug combination" [Mesh]	0
#34	Xamiol gel	4
#35	Tactonex	6
#36	Dovobet	11
#37	Daivobet	15
#38	betamethasone dipropionate and calcipotriol	103
#39	betamethasone dipropionate plus calcipotriol	58
#40	betamethasone plus calcipotriol	62
#41	betamethasone dipropionate with calcipotriol	89
#42	#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	110
#43	calcipotriene	77
#44	calcipotriene [Supplementary Concept]	0
#45	calcipotriol	426
#46	#43 OR #44 OR #45	479
#47	#5 OR #6	2059
#48	#46 AND #47	2330
#49	#42 OR #48	188
#50	#31 OR #49	214

## 15.5. Strategia wyszukiwania (badania niepublikowane, serwisy internetowe)

Tabela 53 *ClinicalTrials.gov* (data ostatniego wyszukiwania 12.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	betamethasone and salicylic acid	0

Tabela 54 *EU Clinical Trials Register* (data ostatniego wyszukiwania 12.09.2017 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	betamethasone and salicylic acid	4

## 15.6. Ocena wiarygodności badań

### 15.6.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD

Tabela 55 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [18]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma max	5

Tabela 56 Ocena wiarygodności włączonych do analizy głównej badań RCT za pomocą skali JADAD (Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976, Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009)

Kryteria	Hillström 1982	Hillström 1978a	Fredriksson 1976	Jemec 2008	Kragballe 2009	van de Kerkhof 2009
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0	0	0	1	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	1	1	1	0	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	1	1	1	0	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0	0	0	0	0	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1	1	1	1
Suma max	3/5	4/5	4/5	5/5	3/5	5/5



## 15.6.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów *Cochrane Handbook*

Tabela 57 Ocena wiarygodności badań wg *Cochrane Handbook* [12]

Rodzaje błędów	Źródło błędów	Pytanie
Błąd selekcji (ang. <i>selection bias</i> )	Reguła alokacji pacjentów (ang. <i>sequence generation</i> )	Czy metoda ustalenia kolejności alokacji była prawidłowa i została opisana precyzyjnie?
	Ukrycie reguły alokacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Czy reguła alokacji pacjentów została w odpowiedni sposób ukryta?
Błąd wykonania (ang. <i>performance bias</i> )	Zaślepienie pacjentów oraz personelu oceniającego wyniki	Czy dokładnie opisano wszystkie metody zaślepienia personelu oraz uczestników badania?
Błąd detekcji (ang. <i>detection bias</i> )	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Czy dokładnie opisano wszystkie wykorzystane miary do zaślepienia osób oceniających punkty końcowe tak, by nie wiedzieli jaką interwencję otrzymał pacjent w trakcie badania?
Błąd utraty - (ang. <i>attrition bias</i> )	Niekompletne dane końcowe	Czy opisane są wszystkie dane? Czy dokładnie opisano utraty pacjentów z badania wraz z przyczynami?
Błąd raportowania (ang. <i>reporting bias</i> )	Selektywne raportowanie wyników	Czy treść publikacji może wskazywać na brak wybiórczego raportowania wyników?
Inne źródła błędów (ang. <i>other sources of bias</i> )		Czy istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia innych błędów nie uwzględnionych w tabeli?
<b>Interpretacja:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stwierdzenie "Tak" oznacza niskie ryzyko wypaozeń</li> <li>• stwierdzenie "Nie" oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.</li> <li>• stwierdzenie „Niejasne” oznacza nieprecyzyjne lub niewystarczające dane na temat omawianego kryterium</li> </ul>		

### 15.6.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Tabela 58 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>• badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>• jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania</li> <li>• ważna niezgodność wyników (-1)</li> <li>• umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>• nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1)</li> <li>• duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> <li>• silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>• bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>• wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>• wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>
Przypisy uwzględnione w analizie
<p><sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych</p> <p><sup>2</sup> Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym</p> <p><sup>3</sup> Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana</p> <p><sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki</p>

## 15.6.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane

### 15.6.4.1. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części. Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

#### Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)
- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)<sup>6</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- c. brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
- b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
- b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- c. brak opisu

4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- a. brak choroby w wywiadzie
- b. brak opisu

#### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających  (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

#### Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy

- c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- e. brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- a. tak
- b. nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- c. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach
- d. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- e. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

<sup>a</sup>łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

#### 15.6.4.2. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części

Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane

w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji
- b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji
- c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- d. brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
- b. dobrani w inny sposób
- c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad
- c. spontaniczne raportowanie
- d. brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- a. tak
- b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających  (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
- c. Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
- b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)
- c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
- b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- a. tak
- b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > \_\_\_\_ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
- c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- d. nie podano

### 15.6.4.3. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej. Każde pytanie jest punktowane, 1 oznacza odpowiedź twierdzącą (TAK), natomiast 0 oznacza odpowiedź przeczącą (NIE). Im większa uzyskana liczba punktów tym badanie charakteryzuje się wyższą wiarygodnością. [41]

Tabela 59 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	
Suma	



Tabela 60 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Hilström 1978b, Gip 1981, Hovding 1981, Mattelaer 1979, Lindemayr 1981, Mattelan 1983)

Kryteria	Gip 1981	Lindemayr 1981	Mattelan 1983	Hovding 1981	Mattelaer 1979	Hilström 1978b
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	0	0	1	0	0	0
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	1	1	1	1	1	1
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1	1	1	1	1	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	1	1	1	1	1	1
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	1	1	1	1	1	1
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1	1	1	1	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	1	0	0	0	0	0
Suma	6/8	6/8	7/8	6/8	6/8	6/8

## 15.7. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a)

Tabela 61 Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 62 Skala AMSTAR [39]

Obszar	Komentarz	Odpowiedź
1. Badanie <i>a priori</i> ?	Pytanie badawcze oraz kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
2. Selekcja duplikatów oraz ekstrakcja danych	W ekstrakcji danych powinny uczestniczyć, co najmniej 2 niezależne osoby (lub jedna osoba sprawdza pracę drugiej). Wszelkie sprzeczności powinny być rozstrzygane na drodze konsensusu w jednym ośrodku badawczym.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
3. Kompleksowość przeglądu literatury	Powinno przeszukać się, co najmniej dwa źródła danych elektronicznych. Sprawdzenie musi obejmować lata oraz użyte bazy danych (np. Central, EMBASE i MEDLINE). Słowa kluczowe i/lub terminy MESH oraz tam gdzie to możliwe – strategia wyszukiwania, powinny zostać udostępnione. Wszelkie poszukiwania powinny zostać uzupełnione o aktualny kontekst, opinie, podręczniki, specjalistyczne rejestry lub opinie ekspertów w danej dziedzinie nauki, oraz poprzez przegląd referencji w badaniach. Jeżeli przegląd zawiera, co najmniej 2 źródła danych + jedno dodatkowe należy zaznaczyć „Tak”.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
4. Status publikacji włączanych do badania	Autorzy stwierdzają, że powinny być wyszukiwane badania, niezależnie od statusu publikacji. Autorzy powinni stwierdzać, czy też nie wykluczono jakiegokolwiek badania (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język, itd. Jeżeli przegląd zawiera wyszukiwanie w tzw. szarej literaturze oraz badaniach nieopublikowanych należy zaznaczyć „Tak”.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
5. Lista badań włączonych i	Lista badań włączonych oraz wykluczonych	<input type="checkbox"/> Tak

Obszar	Komentarz	Odpowiedź
wykluczonych	powinna być zawarta w przeglądzie. Dopuszczalne jest, aby lista badań wyłączonych została ujęta w referencjach. Należy zaznaczyć „Nie”, jeżeli link do publikacji nie działa.	<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
6. Charakterystyka włączonych badań	Charakterystyka powinna być dostępna w formie zagregowanej, np. tabela. Dane z oryginalnych badań powinny być ukazane dla uczestników, interwencji i wyników. W charakterystyce we wszystkich badaniach analizowano np. wiek, rasę, płeć, status społeczno-ekonomiczny, stan choroby, czas trwania, nasilenie lub inne zgłaszane choroby. Dopuszczalne jest, aby charakterystyka nie znajdowała się w tabeli, ale została opisana w przeglądzie.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
7. Jakość naukowa włączonych badań	Należy dostarczyć ocenę metod jakie kryteria włączenia badań zostały uwzględniono? Czy a priori ustalono kryteria włączenia pod kątem wiarygodności badań? Mogą uwzględniać narzędzia do oceny jakości badań oraz listy kontrolne.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
8. Wykorzystanie jakości naukowej włączonych badań przy formułowaniu wniosków	Wyniki „rygoru metodologicznego” i jakości naukowej powinny być rozważane w analizie formułowaniu wniosków z przeglądu oraz wyraźnie stwierdzone w formułowaniu zaleceń. Nie można zaznaczyć „Tak” jeżeli w pytaniu nr 7 zaznaczono odpowiedź „Nie”.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
9. Metody stosowane do łączenia wyników badań właściwych (metoda analizy statystycznej)	Dla zebranych wyników należy zrobić testy, aby zapewnić, że badania można łączyć, w celu oceny ich homogeniczności (np. test $\chi^2$ , $I^2$ ). Jeśli istnieje niejednorodność, należy zastosować model losowy i/lub rozważyć zasadność jego zastosowania. Należy zaznaczyć „Tak”, jeżeli wspominają o heterogeniczności.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
10. Ocena prawdopodobieństwa błędu publikacji	Ocena błędu publikacji powinna zawierać kombinacje pomocy graficznych ( <i>funnel plot</i> , inne dostępne testy) i/lub testów statystycznych (np. test regresji Egger’a, Hedges-Olken). Jeżeli nie ma testów jakości lub <i>funnel plot</i> należy zaznaczyć „Nie”. Jeżeli wspominają, że błąd publikacji nie może zostać oceniony ze względu na małą liczbę włączonych badań należy zaznaczyć „Tak”	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
11. Konflikt interesów	Potencjalne źródła wsparcia finansowego jak również konflikt interesów powinny być jasno określone.	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie można odpowiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

### 15.7.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Tabela 63 Ocena przeglądów systematycznych wg. skali AMSTAR (Schlager 2016, Jacobi 2015, Shokeen 2014, Mason 2013a/b, Wang 2017)

Parametr	Schlager 2016	Jacobi 2015	Shokeen 2014	Mason 2013a/b	Wang 2017
1. Badanie a priori?	1	1	1	1	1
2. Selekcja duplikatów oraz ekstrakcja danych	1	0	0	1	0
3. Kompleksowość przeglądu literatury	1	1	0	1	1
4. Status publikacji włączonych do badania	1	1	0	1	1
5. Lista badań włączonych i wykluczonych	1	1	0	1	0
6. Charakterystyka badań włączonych	1	1	1	1	1
7. Jakość naukowa włączonych badań	1	1	1	1	1
8. Wykorzystanie jakości naukowej włączonych badań przy formułowaniu wniosków	1	0	0	1	1
9. Metody stosowane do łączenia wyników badań własnościowych (metoda analizy statystycznej)	1	0	0	1	0
10. Ocena prawdopodobieństwa błędów publikacji	1	0	0	1	0
11. Konflikt interesów	1	1	0	1	1
<b>SUMA</b>	<b>11/11</b>	<b>7/11</b>	<b>3/11</b>	<b>11/11</b>	<b>7/11</b>

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ - BETAMETAZON W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM (SALBETAN®), ROZTWÓR NA SKÓRĘ 0,64 MG + 20 MG/G) W LECZENIU ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY

### 15.8. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [37].

Tabela 64 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [37]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej:		
▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5; 5.5.12.2
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 7
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział: 7.4
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.2, 9.7
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.3, 9.8
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.4, 9.9
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.1, 9.6
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 6
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		



Parametr		Komentarz
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5; 5.7 AKL Rozdział 13
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 6 AKL Rozdział 9.2.3, 9.8
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 7.1 AKL Rozdział 8
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 15.1, 15.5
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.1; 16
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.1, 9.6
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.1
> wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.6,* 9.2.1
> wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
> wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.2
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.3, 9.6
d. charakterystyki grupy osób badanych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.2, 9.7
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.3, 9.8
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.4, 9.9

Parametr		Komentarz
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.1, 9.6
h. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 9.2.1, 9.6
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 11
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>Analiza o której mowa musi zawierać</b>		
> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16, 21
> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 16; 19

\* brak możliwości wskazania hipotezy badawczej ze względu na brak badań H2H dla BET/SAL vs KAL/BET

## 15.9. Formularz ekstrakcji danych

Tabela 65 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form (DCF)*

Metodyka			
Populacja	Kryteria włączenia:		
	Kryteria wykluczenia:		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 66 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 67 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	SD	N	średnia	SD

## 16. Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia*
Capella GL, Fracchiolla C, Frigerio E, Altomare G. A controlled study of comparative efficacy of oral retinoids and topical betamethasone/salicylic acid for chronic hyperkeratotic palmoplantar dermatitis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2004 Apr;15(2):88-93.	Nieadekwatna populacja
Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE, Benelli C. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. <i>Br J Dermatol.</i> 1998 Oct;139(4):655-9.	Nieadekwatna interwencja
Crosti C, Finzi AF, Mian E, Scarpa C. Calcipotriol in psoriasis vulgaris: a controlled trial comparing betamethasone dipropionate + salicylic acid. <i>Int J Dermatol.</i> 1997 Jul;36(7):537-9.	Nieadekwatna interwencja
Scarpa C. Calcipotriol: clinical trial versus betamethasone dipropionate + salicylic acid. <i>Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).</i> 1994; 186:47.	Nieadekwatna interwencja
{No authors listed}. Diprosalic ointment and lotion. <i>Drug Ther Bull.</i> 1986 Oct 6;24(20):79-80.	Opracowanie wtórne
Nolting S, Hagemeyer HH. Therapy of erythrosquamous dermatoses. Betamethasone dipropionate plus salicylic acid in comparison with betamethasone dipropionate solution. <i>Fortschr Med.</i> 1983 Oct 6;101(37):1679-83.	Nieadekwatna populacja (łuszczyca i inne dermatozy)
Elie R, Durocher LP, Kavalec EC. Effect of salicylic acid on the activity of betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. <i>J Int Med Res.</i> 1983;11(2):108-12.	Nieadekwatna populacja (łuszczyca i inne dermatozy)
Malfitan VA. Betamethasone dipropionate and salicylic acid lotion for nonscalp dermatoses. <i>Clin Ther.</i> 1983;5(3):290-8.	Badanie bez randomizacji
Havding G. Treatment of psoriasis of the scalp with betamethasone 17, 21-dipropionate plus salicylic acid lotion ('Diprosalic'). <i>Pharmatherapeutica.</i> 1981;3(1):61-6.	Badanie bez randomizacji
Mattila R. Betamethasone dipropionate with salicylic acid and flumethasone pivalate with salicylic acid in steroid responsive dermatoses demanding keratolytic penetration. <i>J Int Med Res.</i> 1980;8(3):247-50.	Nieadekwatna interwencja (maść)
Jegge P. Double blind study comparing two corticosteroid/salicylic acid ointments. <i>Schweiz Rundsch Med Prax.</i> 1977 May 17;66(20):613-6.	Nieadekwatna interwencja (maść)
Gip L. Betamethasone dipropionate and salicylic acid in the treatment of psoriasis and seborrheic dermatitis. <i>Acta Therap</i> 1981; 7: 283-9.	Badanie bez randomizacji
Landi G. A clinical investigation of a new topical corticosteroid penetration: betamethasone dipropionate with salicylic acid. <i>Pharmatherapeutica</i> 1977; 1: 442-6.	Nieadekwatna interwencja (maść)
Gisslen H, Nordin P. A comparative study of two potent corticosteroid preparations in the treatment of psoriasis. <i>Pharmatherapeutica</i> 1979; 2: 173-6. <i>Pharmatherapeutica</i> 1979; 2: 178.	Nieadekwatna interwencja (maść)
Kuokkanen K, Zador G. A double-blind comparison of betamethasone dipropionate with salicylic acid (Diprosalic) and budesonide ointment in the treatment of psoriasis. <i>Cur Ther Res</i> 1983; 34: 459-68.	Nieadekwatna interwencja (maść)
Fredriksson T. Studies with betamethasone dipropionate plus salicylic acid (Diprosalic) in psoriasis. <i>Pharmatherapeutica</i> 1976; 1: 277-83.	Nieadekwatna interwencja (maść)
Eriksson G. Betamethasone 17,21-dipropionate with salicylic acid, a double-blind evaluation. <i>J Int Med Res</i> 1975; 3: 368-70.	Nieadekwatna interwencja (maść)
Mattelaer, G.: Treatment of psoriasis and other chronic dermatoses reports on the use of betamethasone dipropionate with salicylic acid -alcohol solution (Diprosalic Scalp Lotion) and Ointment (Diprosalic Ointment). <i>Clinical Trials Journal</i> (1979), 16:154-161.	Badanie bez randomizacji
Martina G. Clinical evaluation of a new topical preparation: betamethasone 17,21-dipropionate with salicylic acid ('Diprosalic'). <i>Pharmatherapeutica</i> (1977) 1:7 (439-	Nieadekwatna interwencja (maść)



Referencje	Powód wykluczenia*
441).	
Henningsen J. Betamethasone dipropionate with salicylic acid (Diprosalic) in the treatment of psoriasis. A double-blind comparison with flumethasone-21-pivalate with salicylic acid. <i>Clinical trials journal</i> (1978) 15, 97	Nieadekwatna interwencja (maść)
Lindemayr H Efficacy and tolerance of betamethasone dipropionate plus salicylic acid in the treatment of psoriasis and other steroid responsive dermatoses. <i>Current Therapeutic Research</i> vol 29, 6 June (1981).	Badanie bez randomizacji
Koo J, Tyring S, Werschler WP, Bruce S, Otesen 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.	Nieadekwatna interwencja (pianka i maść)
Ma L, Yang Q, Yang H, Wang G. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, controlled trial investigating efficacy and safety in a Chinese population. <i>Int J Dermatol.</i> 2016 Jan;55(1):106-13.	Nieadekwatna populacja (rasa azjatycka)
Sandoval LF, Huang KE, Harrison J, Clark A, Feldman SR. Calcipotriene 0.005%--betamethasone dipropionate 0.064% ointment versus topical suspension in the treatment of plaque psoriasis: a randomized pilot study of patient preference. <i>Cutis.</i> 2014 Dec;94(6):304-9.	Nieadekwatna interwencja
Khandpur S, Sahni K. An open label prospective randomized trial to compare the efficacy of coal tar-salicylic Acid ointment versus calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in the treatment of limited chronic plaque psoriasis. <i>Indian J Dermatol.</i> 2014 Nov;59(6):579-83.	Nieadekwatna interwencja
Ortonne JP, Esposito M, Chimenti S, Kapińska-Mrowiecka M, Grodzińska A, Naldi L, Frangione V. Betamethasone valerate dressing is non-inferior to calcipotriol-betamethasone dipropionate ointment in the treatment of patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: results of a randomized assessor-blinded multicentre trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2014 Sep;28(9):1226-34.	Nieadekwatna interwencja
Saraceno R, Campione G, D'Agostino M, De Simone C, Di Cesare A, Filosa G, Frascione P, Gabellini M, Lunghi F, Mazzoita A, Peris K, Scotto Di Luzio G, Calvieri S, Simonacci M, Chimenti S. Efficacy and maintenance strategies of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel (Xamiol® gel) in the treatment of scalp psoriasis: results from a study in 885 patients. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2014 Feb;25(1):30-3.	Nieadekwatna interwencja (schemat dawkowania)
Queille-Roussel C, Hoffmann V, Ganslandt C, Hansen KK. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. <i>Clin Drug Investig.</i> 2012 Sep 1;32(9):613-9.	Nieadekwatna populacja
Vena GA, Galiuccio A, Pezza M, Vestita M, Cassano N. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2012 Aug;23(4):255-60.	Nieadekwatna interwencja
Langley RG, Gupta A, Papp K, Wexler D, Østerdal ML, Curdić D. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. <i>Dermatology.</i> 2011;222(2):148-56.	Nieadekwatna populacja
Tyring S, Mendoza N, Appell M, Bibby A, Foster R, Hamilton T, Lee M.A. calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound scalp formulation in the treatment of scalp psoriasis in Hispanic/Latino and Black/African American patients: results of the randomized, 8-week, double-blind phase of a clinical trial. <i>Int J Dermatol.</i> 2010 Nov;49(11):1328-33.	Nieadekwatna populacja (rasa afroamerykanie)
Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, Bourcier M, Gupta G, Clonier F, Kidson P, Shear NH. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. <i>Dermatology.</i> 2008;217(4):321-8.	Nieadekwatny okres obserwacji
Tzung TY, Chen CY, Yang CY, Lo PY, Chen YH. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail	Nieadekwatna interwencja



Referencje	Powód wykluczenia*
psoriasis. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2008;88(3):279-80.	
Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, Saari S, Cambazard F, Milsgaard M. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: a phase II study. <i>Dermatology.</i> 2008;217(2):107-13.	Nieadekwatny okres obserwacji
Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, Bongiorno MR, Giannetti A, Lisi P, Martini P, Peris K, Peserico A, Chimenti S. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2007;18(6):361-5.	Nieadekwatna populacja
Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, Fleming C, Heikkilä H, Williams Z, Peyri Rey J, Svensson A, Toole J, Wozel G. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. <i>Dermatology.</i> 2006;213(4):319-26.	Nieadekwatna interwencja
White S, Vender R, Thaçi D, Haverkamp C, Naeyaert JM, Foster R, Martinez Escríbano JA, Cambazard F, Bibby A. Use of calcipotriene cream (Dovonex cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex): a randomized, parallel-group clinical trial. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2006;7(3):177-84.	Nieadekwatna interwencja
Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, Fleming C, Heikkilä H, Jolliffe D, Peyri J, Svensson A, Toole J, Wozel G. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. <i>Br J Dermatol.</i> 2006 Jun;154(6):1155-60.	Nieadekwatna interwencja
Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. <i>Dermatology.</i> 2004;209(4):308-13.	Nieadekwatna interwencja
van de Kerkhof PC. The impact of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet/ Dovobet) on the quality of life in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2004 Sep;151(3):663-8.	Nieadekwatna populacja
Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, Fleming C, Estebarez JL, Hanssen LI, Persson LM. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. <i>Br J Dermatol.</i> 2004 Jun;150(6):1167-73.	Nieadekwatna interwencja
Traulsen J, Hughes-Formella BJ. The atrophogenic potential and dermal tolerance of calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment compared with betamethasone dipropionate ointment. <i>Dermatology.</i> 2003;207(2):166-72.	Nieadekwatna interwencja
Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, Kaufmann R, Rogers S, van de Kerkhof PC, Hanssen LI, Tegner E, Burg G, Talbot D, Chu A. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2003 Jan;48(1):48-54.	Nieadekwatna populacja
Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, Douglas WS, Lowson D, Mascaro JM, Murphy GM, Stymne BA. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. <i>Dermatology.</i> 2002;205(4):389-93.	Nieadekwatna interwencja
Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, Garcia-Diez A, Springborg J. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2002 Aug;147(2):316-23.	Nieadekwatna interwencja
Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, Krogstad AL, Larsen FG, Iglesias L, Buckley C, Bibby AJ. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. <i>Acta Derm Venereol.</i>	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia*
2002;82(2):131-5.	
Menter A, Gold LS, Bukhalo M, Grekin S, Kempers S, Boyce BM, Ganslandt C, Villumsen J, Lebwohl M. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2013 Jan;12(1):92-8.	Nieadekwatna populacja
Fleming C, Ganslandt C, Guenther L, Johannesson A, Buckley C, Simon JC, Stegmann H, Vestergaard Tingleff L. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. <i>Eur J Dermatol</i> . 2010 Jul-Aug;20(4):465-71.	Nieadekwatna populacja
Jemec GB, van de Kerkhof PC, Enevold A, Ganslandt C. Significant one week efficacy of a calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2011 Jan;25(1):27-32.	Nieadekwatny typ badania
Reich K, Zschocke I, Bachelez H, de Jong EM, Gisondi P, Puig L, Warren RB, Mrowietz U; TTOP study group. Efficacy of a fixed combination of calcipotriol/betamethasone dipropionate topical gel in adult patients with mild to moderate psoriasis: blinded interim analysis of a phase IV, multicenter, randomized, controlled, prospective study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2015 Jun;29(6):1156-63.	Nieadekwatna populacja
Lee JH, Park CJ, Kim TY, Choe YB, Kim NI, Song HJ, Youn JI, Youn SW, Choi JH, Kim KJ. Optimal maintenance treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate gel in Korean patients with psoriasis vulgaris: a multicentre randomized, controlled clinical trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2017 Mar;31(3):483-489.	Nieadekwatna populacja
Catherine Queille-Roussel, Monika Rosen, Fabrice Clonier, Kasper Nørremark, 2and Jean-Philippe Lacour Efficacy and Safety of Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam Compared with Betamethasone 17-Valerate-Medicated Plaster for the Treatment of Psoriasis <i>Clin Drug Investig</i> . 2017; 37(4): 355-361.	Nieadekwatna interwencja
Paul C, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lowson D, Bang B5, 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 Jan;31(1):119-126.	Nieadekwatna interwencja
Lebwohl M, Tying S, Bukhalo M, Alonso-Llamazares J, Olesen M, Lowson D, Yamauchi P. Fixed Combination Aerosol Foam Calcipotriene 0.005% (Cal) Plus Betamethasone Dipropionate 0.064% (BD) is More Efficacious than Cal or BD Aerosol Foam Alone for Psoriasis Vulgaris: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Three-arm, Phase 2 Study. <i>J Clin Aesthet Dermatol</i> . 2016 Feb;9(2):34-41.	Nieadekwatna interwencja
Linda Stein Gold, John Villumsen, Monika Rosen. Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam is Effective, Independent of Body Mass Index and the Extent and Severity of Psoriasis <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2016 Dec; 6(4): 667-673.	Nieadekwatna interwencja
Bottomley JM, Taylor RS, Rytto J The effectiveness of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of moderately severe scalp psoriasis: a systematic review of direct and indirect evidence. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2011 Jan;27(1):251-68.	Przegląd systematyczny
van de Kerkhof P, de Peuter R, Rytto J, Jansen JP. Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2011 Jan;27(1):225-38.	Przegląd systematyczny
Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC. Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2013 Aug;27(8):931-51.	Przegląd systematyczny
Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. <i>Br J Dermatol</i> . 2013 May;168(5):954-67.	Przegląd systematyczny

Referencje	Powód wykluczenia*
Gustafson CJ, Watkins C, Hix E, Feldman SR. Combination therapy in psoriasis: an evidence-based review. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2013 Feb;14(1):9-25.	Przegląd systematyczny
Afifi T, de Gannes G, Huang C, Zhou Y. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. <i>Can Fam Physician</i> . 2005 Apr; 51:519-25.	Przegląd systematyczny
Curley RK, Vickers CFH, Norris T, Glover DR. A comparative study of betamethasone dipropionate with salicylic acid and betamethasone valerate for the treatment of steroid-responsive dermatoses of the scalp. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> (1990) 1:4 (203-206).	Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (niespojność danych/nieystarczające dane)

\*W przypadku podania kilku powodów wykluczenia, w grafie PRISMA wykorzystano powód podany jako pierwszy.

## 17. Spis tabel

Tabela 1 Przegląd systematyczny – Mason 2013a, Mason 2013b [24, 25] .....	16
Tabela 2 Przegląd systematyczny – Wang 2017 [46].....	17
Tabela 3 Przegląd systematyczny – Schlager 2016 [38] .....	18
Tabela 4 Przegląd systematyczny Jacobi 2015 [17].....	20
Tabela 5 Przegląd systematyczny – Shokeen 2014 [25].....	21
Tabela 6 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	24
Tabela 7 Charakterystyka zidentyfikowanych badań klinicznych dla (BET/SAL) w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy .....	31
Tabela 8 Charakterystyka zidentyfikowanych badań klinicznych dla (KAL/BET).....	32
Tabela 9 Analiza pośrednia - ograniczenia .....	34
Tabela 10 Metodyka badania (Hillström 1982).....	39
Tabela 11 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (Hillström 1982).....	41
Tabela 12 Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Hillström 1982).....	41
Tabela 13 Charakterystyka interwencji (Hillström 1982).....	42
Tabela 14 Charakterystyka punktów końcowych (Hillström 1982).....	43
Tabela 15 Wyniki skuteczności klinicznej: wyleczenie (całkowita remisja zmian i objawów), BET/SAL vs KŁO (Hillström 1982).....	45
Tabela 16 Wyniki skuteczności klinicznej: wyraźna poprawa (powyżej 70%) oraz niewielka poprawa (30% lub mniej), BET/SAL vs KŁO (Hillström 1982).....	46
Tabela 17 Wyniki skuteczności klinicznej: niepowodzenie leczenia, BET/SAL vs KŁO (Hillström 1982).....	46
Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej: poprawa zmian łuszcycowych: świąd; BET/SAL vs KŁO (Hillström 1982).....	47
Tabela 19 Wyniki bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania; BET/SAL vs KŁO (Hillström 1982).....	48
Tabela 20 Wyniki bezpieczeństwa: Zdarzenia niepożądane ogółem; BET/SAL vs KŁO (Hillström 1982).....	48
Tabela 21 Wyniki bezpieczeństwa: poziom stężenia kortyzolu w osoczu; BET/SAL vs KŁO (Hillström 1982).....	49
Tabela 22 Metodyka badań dla analizowanej interwencji BET/SAL (Fredriksson 1976, Hillström 1978a).....	52
Tabela 23 Metodyka badań dla analizowanego komparatora KAL/SAL (Jemec 2008, van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009).....	56
Tabela 24 Kryteria włączenia i wykluczenia z badań dla ocenianej interwencji (BET/SAL) oraz komparatora (KAL/BET).....	62
Tabela 25 Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badań klinicznych dla ocenianej interwencji (BET/SAL) oraz komparatora (KAL/BET).....	64
Tabela 26 Charakterystyki interwencji BET/SAL oraz KAL/BET .....	67
Tabela 27 Charakterystyka punktów końcowych dla ocenianej interwencji (BET/SAL) oraz komparatora (KAL/BET) .....	68
Tabela 28 Analiza skuteczności klinicznej: odpowiedź na leczenie, BET/SAL vs KAL/BET .....	71
Tabela 29 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania BET/SAL (Fredriksson 1976, Hillström 1978a, Hillström 1982).....	72



Tabela 30 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane, BET/SAL ( <i>Fredriksson 1976, Hillström 1978a, Hillström 1982</i> ).....	73
Tabela 31 Analiza profilu bezpieczeństwa: akceptowalność kosmetyczna; BET/SAL ( <i>Hillström 1978a</i> ).....	73
Tabela 32 Metodyka badań ( <i>Hillström 1978b, Gip 1981, Hovding 1981, Lindemayr 1981, Mattelaer 1979</i> ).....	77
Tabela 33 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w zależności od ogólnej odpowiedzi na leczenie ( <i>Hillström 1978b</i> ).....	78
Tabela 34 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w ogólnej ocenie pacjenta za pomocą 60 mm wizualnej skali analogowej (VAS): zakres wyników dla 38 pacjentów ( <i>Hovding 1981</i> ).....	79
Tabela 35 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w ogólnej ocenie lekarza za pomocą 60 mm wizualnej skali analogowej (VAS): zakres wyników dla 38 pacjentów ( <i>Hovding 1981</i> ).....	79
Tabela 36 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w ocenie ciężkości objawów (stwardnienie skóry, łuszczenie się skóry, przeczasy, świąd) przed i w trakcie leczenia: liczba pacjentów i średni wynik dla 38 pacjentów ( <i>Hovding 1981</i> ).80	80
Tabela 37 Wyniki skuteczności praktycznej dla BET/SAL w postaci roztworu w ocenie lekarza dla 18 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy ( <i>Mattelaer 1979</i> ).....	81
Tabela 38 Działania niepożądane zgodne z ChPL [5].....	83
Tabela 39 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu <i>Salbetan</i> <sup>®</sup> [5].....	84
Tabela 40 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa dla produktu <i>Salbetan</i> <sup>®</sup> [43].....	85
Tabela 41 Metodyka badań ( <i>Gip 1981, Lindemayr 1981, Mattelaer 1979</i> ).....	89
Tabela 42 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ( <i>Hillström 1978b, Gip 1981, Hovding 1981, Mattelaer 1979, Lindemayr 1981, Malfitan 1983</i> ).....	92
Tabela 43 Skuteczność kliniczna poprawa -zmian łuszczycowych (stan zapalny, stwardnienie skóry) BET/SAL ( <i>Fredriksson 1976</i> ).....	104
Tabela 44 Skuteczność kliniczna - odpowiedź na leczenie (znacząca poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, pogorszenie) BET/SAL ( <i>Fredriksson 1976</i> ).....	105
Tabela 45 Skuteczność kliniczna - odpowiedź na leczenie (znacząca poprawa, umiarkowana poprawa, niewielka poprawa, brak zmian, pogorszenie) BET/SAL ( <i>Hillström 1978a</i> ).....	105
Tabela 46 Skuteczność kliniczna - jakość życia (SF-36, Skindex16), KAL/BET ( <i>Ortonne 2009</i> ).....	106
Tabela 47 Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009</i> ).....	109
Tabela 48 Charakterystyka interwencji dla badań BET/SAL ( <i>Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976</i> )....	111
Tabela 49 Charakterystyka interwencji dla badań KAL/BET ( <i>Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009</i> )...	111
Tabela 50 <i>PUBMED</i> (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.).....	112
Tabela 51 <i>Embase</i> (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.).....	114
Tabela 52 <i>COCHRANE</i> (data ostatniego wyszukiwania 11.09.2017 r.).....	116
Tabela 53 <i>ClinicalTrials.gov</i> (data ostatniego wyszukiwania 12.09.2017 r.).....	118
Tabela 54 <i>EU Clinical Trials Register</i> (data ostatniego wyszukiwania 12.09.2017 r.).....	118
Tabela 55 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [18].....	118
Tabela 56 Ocena wiarygodności włączonych do analizy głównej badań RCT za pomocą skali JADAD ( <i>Hillström 1982, Hillström 1978a, Fredriksson 1976, Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009</i> ).....	119
Tabela 57 Ocena wiarygodności badań wg <i>Cochrane Handbook</i> [12].....	120
Tabela 58 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	121
Tabela 59 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej).....	124



---

Tabela 60 Ocena wiarygodności badań wg NICE ( <i>Hillström 1978b, Gip 1981, Hovding 1981, Martelaer 1979, Lindemayr 1981, Malfitan 1983</i> ) .....	125
Tabela 61 Kryteria Cook'a .....	126
Tabela 62 Skala AMSTAR [39] .....	126
Tabela 63 Ocena przeglądów systematycznych wg. skali AMSTAR ( <i>Schlager 2016, Jacobi 2015, Shokeen 2014, Mason 2013a/b, Wang 2017</i> ) .....	128
Tabela 64 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [37] .....	129
Tabela 65 Formularz ekstrakcji danych; <i>Data Collection Form (DCF)</i> .....	132
Tabela 66 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych .....	132
Tabela 67 Formularz ekstrakcji danych ciągłych .....	132

## 18. Spis wykresów

Wykres 1 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy ( <i>Hillström 1982</i> ) .....	38
Wykres 2 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy ( <i>Hillström 1982</i> ) .....	38
Wykres 3 Diagram oceny wiarygodności oraz diagram zbiorczej oceny wiarygodności badań włączonych do analizy ( <i>Fredriksson 1976, Hillstrom 1978a, Hillstrom 1982</i> ).....	55
Wykres 4 Nasilenie objawów klinicznych łuszczycy wg skali TSS ( <i>Jemec 2009</i> ).....	107
Wykres 5 Nasilenie objawów klinicznych łuszczycy wg skali TSS ( <i>Kragballe 2009</i> ).....	107
Wykres 6 Nasilenie objawów klinicznych łuszczycy wg skali TSS ( <i>Van de Kerkhof 2009</i> ).....	108

## 19. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Baranowska A. Problem jakości życia w dermatologii. *Problemy Pielęgniarstwa* 2011; 19 (1): 109–115
3. Bottomley JM, Taylor RS, Rytto J. The effectiveness of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of moderately severe scalp psoriasis: a systematic review of direct and indirect evidence. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):251-68.
4. Buckley C. Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate Scalp Formulation Is Effective and Well Tolerated in the Treatment of Scalp Psoriasis: A Phase II Study. *Dermatology* 2008;217:107–113.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Salbetan®* (0,64 mg+20 mg)/g, roztwór na skórę Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.12.2015 r.
6. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med.* 1997 Aug 1;127(3):210-6.
7. Curley RK, Vickers CFH, Norris T, Glover DR. A comparative study of betamethasone dipropionate with salicylic acid and betamethasone valerate for the treatment of steroid-responsive dermatoses of the scalp. *Journal of Dermatological Treatment* (1990) 1:4 (203-206).
8. Elie R, Durocher LP, Kavalec EC. Effect of salicylic acid on the activity of betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. *J Int Med Res.* 1983;11(2):108-12
9. Fredriksson T. A clinical comparison of 3 corticosteroid alcoholic solutions in the treatment of psoriasis of the scalp. *Pharmatherapeutica* 1976;1(4):252–6.
10. Gip L. Betamethasone dipropionate and salicylic acid in the treatment of psoriasis and seborrheic dermatitis. *Acta Therap* 1981; 7: 283-9.
11. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
12. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 [updated March 2011]. <http://handbook.cochrane.org/>.
13. Hillström L, Pettersson L, Svensson L. Comparison of betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) and clobetasol propionate lotion (Dermovate) in the treatment of psoriasis of the scalp. *J Int Med Res.* 1982;10(6):419-22.
14. Hillstrom L. Studies with betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) in psoriasis and seborrheic eczema of the scalp. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1978, VL: 24 NO: 1 PG: 46-50
15. Hovding G. Treatment of psoriasis of the scalp with betamethasone 17,21-dipropionate plus salicylic acid lotion (diprosalic). *Pharmatherapeutica* vol 3, no 1, 1981.
16. Hrehorów E., Reich A., Szepietowski J., Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świadomości, stresu i objawów depresyjnych. *Dermatologia Kliniczna* 2007, 9 (1): 19-23
17. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015 Mar;5(1):1-18.
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.

19. Jemec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, Poulin Y, Burden AD, de Unamuno P, Berne B, Figueiredo A, Austad J. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Sep;59(3):455-63.
20. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, Tan J, Nordin P, Segært S. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2009 Jul;161(1):159-66.
21. Lindemayr H. Efficacy and tolerance of betamethasone dipropionate plus salicylic acid in the treatment of psoriasis and other steroid-responsive dermatoses. *Current Therapeutic Research* vol 29, no. 6, June 1981.
22. Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, Bourcier M, Gupta G, Clonier F, Kidson P, Shear NH. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology*. 2008;217(4):321-8.
23. Malfitan VA. Betamethasone dipropionate and salicylic acid lotion for nonscalp dermatoses. *Clin Ther*. 1983;5(3):290-8
24. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD005028
25. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Sep;169(3):519-27.
26. Mattelaer G. Treatment of psoriasis and other chronic dermatoses. Reports on the use of Betamethasone Dipropionate with Salicylic Acid—Alcoholic Solution (Diprosalic Scalp Lotion) and Ointment (Diprosalic Ointment). *Clinical Trials Journal* 1979, vol. 16, no. 5.
27. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
29. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). <http://www.google.pl/url?sa=t&ret=i&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIOFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=mySOUqH3GdCVhOeAm4CwBA&usq=AFQjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSjdIStwVA&bvm=bv.58187178.d.ZG4>
30. Mrowietz U. i wsp., Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study, *JEADV* 2015, 29,1114-1120
31. Nolting S, Hagemeyer HH. Therapy of erythroscamous dermatoses. Betamethasone dipropionate plus salicylic acid in comparison with betamethasone dipropionate solution. *Fortschr Med*. 1983 Oct 6;101(37):1679-83.
32. NUEVO HTA. Opinia eksperta medycznego wykorzystana w analizie uzyskane drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: [redacted]
33. NUEVOHTA. Analiza problemu decyzyjnego. Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym (Salbetan®, roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Kraków 2017 (praca niepublikowana).
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
35. Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, Nordin P, Kragballe K, Segært S. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Aug;23(8):919-26. May 18.

36. Pastuszka M., Kaszuba A. Miejsce preparatów złożonych z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym w leczeniu chorób skóry. *Postep Derm Alergol* 2012; XXIX, 3: 205–214
37. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
38. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, Nast A. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2:CD009687.
39. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013-1020.
40. Shokeen D, O'Neill JL, Taheri A, Feldman SR. Are topical keratolytic agents needed in the treatment of scalp psoriasis? *Dermatol Online J.* 2014 Mar 17;20(3). pii: doj\_21762.
41. Skala NICE. Quality assessment for Case series. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
42. Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. *Farmakoekonomika.* Tom 65 - nr 8 - 2009
43. URPLIPB. StreszczenieRmp\_Salbetan. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Salbetan przeznaczone do publicznej wiadomości.
44. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
45. van de Kerkhof PC, Hoffmann V, Anstey A et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol.* 2009 Jan;160(1):170-6.
46. Wang TS, Tsai TF. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Feb;18(1):17-43.
47. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.



## 20. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOR]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[REDAKTOR]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.
[REDAKTOR]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną, obliczeniową oraz korektę językową
[REDAKTOR]	Konsultacje merytoryczne dotyczące leczenia pacjentów z rogowaceniem słonecznym

Data zakończenia analizy: 02.10.2017 r.

*Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.*

### Konflikt interesów:

Raport HTA został sfinansowany przez firmę SUN-FARM Sp. z o.o.. Innych konfliktów interesów nie odnotowano.