

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

Analiza Problemu Decyzyjnego

1 SPIS TREŚCI

1	SPIS TREŚCI	2
2	INDEKS SKRÓTÓW	4
3	STRESZCZENIE	6
4	CEL ANALIZY	8
5	PROBLEM ZDROWOTNY	9
5.1	Definiowanie problemu zdrowotnego	9
5.2	Etiologia i patogenezę	9
5.3	Rozpoznawanie	10
5.4	Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	11
5.5	Epidemiologia i obciążenie chorobą	13
5.5.1	Epidemiologia	13
5.5.2	Obciążenie chorobą	13
5.6	Aktualne postępowanie medyczne	15
5.6.1	Leczenie	15
5.6.2	Wytyczne kliniczne	16
5.6.3	Zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie refundowanych w Polsce w łuszczycy	20
5.7	Wybór populacji docelowej	22
5.7.1	Dane epidemiologiczne	23
5.7.2	Liczebność populacji docelowej	26
6	INTERWENCJA OCENIANA	31
6.1	Opis świadczenia	31
6.1.1	Mechanizm działania	31
6.1.2	Wskazania rejestracyjne	31
6.1.3	Wskazanie wnioskowane	31
6.1.4	Dawkowanie i sposób podania	31
6.1.5	Przeciwwskazania	32
6.1.6	Działania niepożądane	32
6.1.7	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	32
6.1.8	Informacje dotyczące rejestracji leku Salbetan®	34
6.2	Rekomendacje refundacyjne dla betametazonu dipropionianu	35
6.2.1	Rekomendacje polskie (AOTMiT)	35
6.2.2	Rekomendacje zagraniczne	35
6.2.3	Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniami	36
7	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA	38
7.1	Uzasadnienie wyboru komparatora	38
7.2	Świadczenia alternatywne	41
7.2.1	Kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci żelu	41
7.2.2	Klobetazol	43
8	EFEKTY ZDROWOTNE	45
9	TYP BADANIA	48
10	PODSUMOWANIE	49
11	WKŁAD PRACY	50
12	ZAŁĄCZNIKI	51
12.1	Poziom dowodów i stopień rekomendacji	51
12.2	Dane epidemiologiczne	53

12.3 Oszacowanie populacji docelowej na podstawie liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej	56
13 SPIS TABEL	60
14 REFERENCJE.....	61

2 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AAD	American Academy of Dermatology	
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group	
BET		Betametazon dipropionianu
BET/SAL		Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym
BSA	Body Surface Area	
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPGAC	Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee	
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft	
DLQI	Dermatology Life Quality Index	
EMA	European Medicines Agency	Europejska Agencja Leków
FDA	Food and Drug Administration	Agencja Żywności i Leków
g		Gram
GKS		Glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorite de Sante	
IRF	Institute for Rational Farmakoterapi	
KAL	Calcipotriol	Kalcypotriol
MBNPF	Medical Board of the National Psoriasis Foundation	
mg		Miligram
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	
NLPZ		Niesteroidowe leki przeciwzapalne
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index	
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee	
PTD		Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RZS		Reumatoidalne zapalenie stawów
SAL	Salicylic acid	Kwas salicylowy

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	
URPLiB		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia

3 Streszczenie

<p>Cel opracowania</p>	<p>Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku <i>Salbetan</i>[®] (substancja czynna: betametazon dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym, roztwór na skórę (0,64 mg + 20mg)/g) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, zgodnie ze schematem PIC0(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (powyżej 18 roku życia) z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego.</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencją jest betametazon dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL) w postaci roztworu na skórę (produkt leczniczy <i>Salbetan</i>[®], (0,64 mg + 20 mg)/g). Betametazon dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym stosuje się na zmienioną chorobowo skórę raz lub dwa razy na dobę.</p>
<p>Komparator</p>	<p>Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMIT [2] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [79]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych.</p> <p>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.</p> <p>Wybrany został również drugi komparator dla ocenianej interwencji. Kłobetazol w postaci roztworu na skórę również stanowi adekwatny komparator dla produktu leczniczego <i>Salbetan</i>[®]. Jest to lek rekomendowany przez eksperta medycznego, stanowiący aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Kłobetazol w postaci roztworu jest aktualnie refundowany we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym (łuszczycą owłosionej skóry głowy).</p> <p>W związku z uzyskaniem pozytywnej rekomendacji dla preparatu składającego się z kalcypotriolu w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci piany należy wnioskować, iż produkt najprawdopodobniej znajdzie się na liście leków refundowanych. Jednak biorąc pod uwagę sytuację dla leku <i>Daivobet</i>[®] (2 lata oczekiwania na umieszczenie na liście leków refundowanych) oraz brak w chwili obecnej na liście leków refundowanych omawianego preparatu od czasu uzyskania pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMIT (5 maj 2017 r.) należy go aktualnie uznać za produkt, który może być jedynie przypuszczalnym komparatorem dla ocenianej interwencji, zatem nie będzie on brany pod uwagę zarówno w analizie klinicznej jak i w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet (BIA).</p>
<p>Obciążenie społeczno-ekonomiczne</p>	<p>Z perspektywy pacjenta łuszczycą owłosionej skóry głowy należy do chorób ściśle stygmatyzujących. Widoczne, ciężkie do ukrycia zmiany bardzo źle wpływają na samopoczucie pacjentów, znacząco obniżając jakość życia. Potwierdzono, że choroba wywiera negatywny wpływ na jakość życia chorych, porównywalny do wywieranego przez ciężkie choroby zagrażające życiu. Lokalizacja zmian w okolicach ekspozowanych powoduje, że pacjenci rezygnują z wielu aktywności. Pacjenci z łuszczycą często są również pacjentami z depresją. [28]</p> <p>Z perspektywy świadczeniodawcy należy zwrócić uwagę na istniejące, zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia czy nowotworów. [25]</p> <p>Z perspektywy społeczeństwa należy zwrócić uwagę, iż, łuszczycą to choroba, która nie uniemożliwia pójścia do pracy, jednak objawy są na tyle uciążliwe, że w dużym stopniu utrudniają wypełnianie obowiązków zawodowych. Dlatego też, koszty związane z absenteizmem są niskie, natomiast koszty prezenteizmu wysokie. W przypadku pacjentów z łuszczycą możemy spotkać się z wysokim współczynnikiem prezenteizmu (28%), który jest wyższy niż w przypadku pacjentów z RZS (reumatoidalne zapalenie stawów). [80, 94]</p>



Punkty końcowe analizy klinicznej:

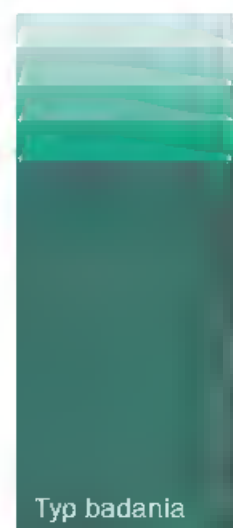
- Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza/badacza;
- Niepowodzenie leczenia;
- Poprawa zmian łuszczykowych definiowana jako ustąpienie objawów charakterystycznych m.in. takich jak: świąd, stwardnienie, lichenizacja, złuszczenie się skóry, powstawanie strupów, wysięki, przeczasy;
- Bezpieczeństwo (zdarzenia/działania niepożądane, utraty/rezygnacje pacjentów).

Punkty końcowe analizy ekonomicznej:

- Współczynnik koszt/użyteczność- CUR;
- Inkrementalny współczynnik koszty użyteczność - ICUR

Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ);
- Wpływ na budżet świadczeniobiorcy (pacjenta z powodu współpłacenia za leki);
- Organizacja systemu ochrony zdrowia;
- Aspekty etyczne i społeczne.



Do analizy głównej zostaną włączone, randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W celu zidentyfikowania danych dotyczących efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa do analizy zostaną włączone badania o niższej wiarygodności tzn. badania obserwacyjne (prospektywne, retrospektywne, postmarketingowe), które oceniają betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w łuszczycy owłosionej skóry głowy.

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.

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą (BET/SAL) i komparator (KAL/BET), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich, jak również pośrednich możliwe jest wykonanie analizy jakościowej wyników, czyli zestawienie danych odrębnych, z zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu, bez ilościowych wskaźników różnic (proste zestawienie badań bez dostosowania).

4 Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu raportu HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *Salbetan*[®] (betametazon dipropionianu+kwas salicylowy) w postaci roztworu na skórę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne/punkty końcowe, które będą przedmiotem oceny w ramach raportu HTA.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [79] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w przypadku leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto opinii polskiego eksperta klinicznego, posiadającego długoletnie doświadczenie w leczeniu łuszczycy.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *SUN-FARM Sp. z o.o.*

5 Problem zdrowotny

5.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

ICD-10: Łuszczyca pospolita, L40.0

Łuszczyca jest częstą, przewlekłą, zapalną chorobą skóry. Występowanie jej zależy od czynników geograficznych, etnicznych i rasowych.

Najczęstszą postacią łuszczycy – występującą u około 90% chorych – jest postać plackowata, charakteryzująca się występowaniem ognisk chorobowych pod postacią czerwonych „blaszek”, pokrytych srebrzystoszarą łuską, umiejscowionych najczęściej na skórze łokci, kolan oraz w obrębie owłosionej skóry głowy. [19] Najczęściej łuszczyca owłosionej skóry głowy dotyczy linii owłosienia oraz okolicy potylicznej. [42]

Łuszczyca owłosionej skóry głowy jest jednym z typów łuszczycy zwyczajnej (pospolitej). Skóra owłosionej głowy jest częstą lokalizacją zmian chorobowych w przebiegu łuszczycy. Zmiany w tej okolicy niekiedy na kilka lat mogą wyprzedzać pojawienie się choroby w innych miejscach. Wykwity chorobowe często przekraczają linię włosów i są obserwowane na powierzchni czoła i na skroniach. [49]

5.2 Etiologia i patogeneza

Mimo licznych i szerokich badań przyczyna łuszczycy pozostaje ciągle nieznana. [40] Łuszczyca należy do grupy chorób, które mają podłoże genetyczne, a dziedziczenie jest najprawdopodobniej wielogenowe. Statystycznie częściej u pacjentów rasy kaukaskiej, łuszczyca owłosionej skóry głowy występuje przy obecności allelela HLA-Cw6. [42] Ryzyko zachorowania na łuszczycę u dzieci zdrowych rodziców wynosi 1-2%, podczas gdy choruje jeden z rodziców - 10-20%, a gdy chorują oboje – aż 50%. Istotne znaczenie mają zaburzenia immunologiczne związane ze zwiększoną syntezą cytokin prozapalnych. Wykwity łuszczycowe są spowodowane nieprawidłową, przyspieszoną proliferacją keratynocytów. Cykl różnicowania się komórek w łuszczycy trwa do około 4 dni, podczas gdy prawidłowo wynosi od 26 do 28 dni. Za powstawanie łusek odpowiedzialne jest nieprawidłowe zróżnicowanie komórek, które w warstwie rogowej nie tracą jąder komórkowych i nie złuszcza się prawidłowo. [42]

U pacjenta predysponowanego genetycznie do zachorowania na łuszczycę dochodzi do jej pierwszego wysiewu i kolejnych nawrotów najczęściej pod wpływem czynnika spustowego: endo- lub egzogenego. [40]

Do czynników endogennych zaliczamy: infekcje, leki, czynniki psychogenne, czynniki endokrynne, dieta, alkohol i papierosy. [40, 29] Do czynników egzogennych zaliczamy: czynniki fizyczne (promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, dermabrazja, zabiegi chirurgiczne, iniekcje, oparzenia ukłucia owadów), czynniki chemiczne (oparzenia chemiczne, podrażnienia preparatami zewnętrznymi stosowanymi w terapii) oraz *dermatozy zapalne* (ospa wietrzna, trądzik różowaty). [40]

5.3 Rozpoznawanie

Łuszczycę rozpoznaje najczęściej lekarz dermatolog lub lekarz innej specjalności na podstawie charakterystycznych objawów i informacji uzyskanych w wywiadzie z pacjentem (wywiad rodzinny). [71]

Ocena ciężkości (nasilenia) procesu chorobowego jest niezwykle ważna. Kwalifikacja łuszczycy od łagodnej do ciężkiej umożliwia włączenie odpowiedniej terapii. W celu oceny nasilenia i aktywności procesu chorobowego łuszczycy określa się: wskaźnik PASI (*ang. Psoriasis Area and Severity Index*), wskaźnik BSA (*ang. Body Surface Area*), a także wskaźnik jakości życia chorych kwestionariuszem DLQI (*ang. Dermatology Life Quality Index*). [93, 48] Są to skale ogólne, natomiast do oceny łuszczycy owłosionej skóry głowy używana jest skala PSSI. Skala *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI), określa stopień nasilenia rumienia, nacieku i łuski. [42]

Tabela 1 Skala PSSI - *Psoriasis Scalp Severity Index* [87]

Ocena objawów klinicznych: rumień, naciek, łuska	Ocena zakresu występowania łuszczycy owłosionej skóry głowy
0 - nieobecne	1 - <10%
1 - niewielkie	2 - 10-29%
2 - umiarkowane	3 - 30-49%
3 - ciężkie	4 - 50-69%
4 - bardzo ciężkie	5 - 70-89%
	6 - 90-100%

PSSI = suma wyników dla rumienia, nacieku, złuszczenia x zakres występowania

W skali PSSI pacjent może uzyskać maksymalnie 72 punkty. Dla każdego pojedynczego objawu – rumień, naciek, złuszczenie (łuska) stosuje się 5-punktową skalę (od 0 do 4). Te trzy wartości są dodawane i pomnożone przez wartość w zakresie występowania łuszczycy owłosionej skóry głowy. [26]

5.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy kliniczne

Łuszczyca owłosionej skóry głowy charakteryzuje się obecnością stanu zapalnego z rumieniowymi plamami i tarczkami oraz wykwitów grudkowych pokrytych srebrzystobiałą łuską. Może im towarzyszyć wzmożone wypadanie włosów (łysienie), świąd oraz ból. Łysienie wynika z obecności przewlekłego stanu zapalnego i podrażnienia. [42] Badania wskazują, że świąd może być uważany za charakterystyczną cechę łuszczycy i poza zmniejszaniem zmian powinien być celem leczenia dermatologicznego mającym na celu poprawę jakości życia pacjenta. [23] Inne badania oceniające jakość życia osób chorych na łuszczycę również wskazują, iż czynnikami negatywnie wpływającymi na jakość życia pacjentów z łuszczycą była obecność świądu (DLQI - $12,3 \pm 7$), a stopień obniżenia jakości życia zależał od jego nasilenia. [31] Z uwagi na to, że świąd ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczycą, należy zwracać uwagę na ocenę nasilenia świądu w tej grupie pacjentów. [47] Co potwierdza również ekspert medyczny, twierdząc, że świąd jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia. [60] Pacjenci powinni być oceniani przez lekarza pod kątem ustąpienia lub nasilenia takich objawów jak: stwardnienie, lichenizacja, złuszczenie się skóry, powstawanie strupów, wysięki, przeczosy (zadrapania) oraz świąd i ból. Ponadto, lekarz powinien oceniać stan pacjenta w odniesieniu do stanu początkowego: wyleczenie, poprawa, niepowodzenie leczenia. [23, 30] Owłosiona skóra głowy jest niejednokrotnie jedyną lokalizacją zmian łuszczycowych. U większości pacjentów jednocześnie zajęta jest skóra za małżowinami usznymi. [97]

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić przede wszystkim łojotokowe zapalenie skóry głowy owłosionej i grzybicę. Do różnicowania z łojotokowym zapaleniem owłosionej skóry głowy można użyć trichoskopie (dermoskopie owłosionej skóry głowy) oraz badanie histopatologiczne skóry. [42]

Tabela poniżej ukazuje różnice dla charakterystycznych struktur widocznych w trichoskopii dla łuszczycy i łojotokowego zapalenia owłosionej skóry głowy. [42]

Tabela 2 Różnicowanie łuszczycy i łojotokowego zapalenia skóry [42]

Struktury charakterystyczne dla łuszczycy w trichoskopii	Struktury charakterystyczne dla łojotokowego zapalenia skóry w trichoskopii
Czerwone kropki i globulki, obecność białej łuski, czerwone globulki układające się w pierścienie, czerwone globulki układające się w linie, rumieniowe tło, wynaczynienia, naczynia kłębuszkowate o układzie linii lub pierścieni, grupy homogennych naczyń np. linijne, pętle, przecinkowate, przypominające koronkę	Cienkie naczynia drzewkowate, żółta łuska, naczynia krwionośne o nieregularnym układzie i rzadko obserwowanych wynaczynieniach

Nawroty choroby

Choroba ma charakter przewlekły, a nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian towarzyszy chorym praktycznie do końca życia. Nawroty często występują jesienią i wiosną. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czasy remisji są całkowicie nieprzewidywalne. U jednych mogą występować tylko pojedyncze grudki na łokciach lub w skórze owłosionej głowy, u innych są to zmiany na skórze całego ciała. Okres remisji po leczeniu może trwać po kilka lat. [59] Czynniki, które sprzyjają zaostrzeniom choroby to [42]:

- ❖ stres,
- ❖ nikotyna,
- ❖ alkohol,
- ❖ urazy,
- ❖ infekcje dróg oddechowych,
- ❖ zakażenia układu moczowego,
- ❖ próchnica zębów,
- ❖ zaburzenia hormonalne,
- ❖ niekiedy: ciąża oraz niektóre leki np.: NLPZ, lit, beta-adrenolityki, preparaty stosowane w leczeniu malarii

Łuszczycza owłosionej skóry głowy charakteryzuje się obecnością stanu zapalnego z rumieniowymi plamami i tarczkami oraz wykwitów grudkowych pokrytych srebrzystobiałą łuską. Wykwity chorobowe często przekraczają linię włosów i są obserwowane na powierzchni czoła i na skroniach. Nawrotom choroby sprzyjają m.in.: stres, nikotyna oraz alkohol.

5.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

5.5.1 Epidemiologia

W drodze systematycznego wyszukiwania odnaleziono opracowany na potrzeby WHO raport dotyczący epidemiologii łuszczycy. Zawarto w nim informacje odnośnie zapadalności i chorobowości na świecie, w tym również w Polsce. [45] Należy zaznaczyć, iż nie odnaleziono opracowań odnoszących się do epidemiologii wyłącznie łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Z opracowania WHO wybrano tylko badania, w których badaną populacją były osoby dorosłe lub badania, w których nie zdefiniowano grupy wiekowej (osoby w każdym wieku).

Zapadalność

Trzy badania odnoszą się do wszystkich grup wiekowych. Zapadalność w tych badaniach szacowana była między 60,4 a 140 przypadków na 100 000 osób. Najwyższą zapadalność odnotowano w badaniach przeprowadzonych w 2012 roku w Algierii, Maroko oraz Tunezji – ponad 1000 przypadków/100 000 osób. [45] Tabela zawierająca dane szczegółowe znajduje się w Załączniku (rozdział 12.2).

Chorobowość

W raporcie uwzględniano też współczynniki chorobowości. Najwięcej informacji pochodzi z badań, w których brano pod uwagę wszystkie grupy wiekowe. W tych opracowaniach chorobowość mieści się w przedziale: 0,09-5,1%. Najniższa chorobowość odnotowana została w Tanzanii, najwyższa – w USA (badanie z 2009 r.). W badaniach, w których uwzględniona została tylko populacja osób dorosłych (≥ 18 r.ż.) chorobowość mieściła się w przedziale: 0,51-11,43%. Najwyższy wskaźnik pochodzi z Norwegii (11,43%), należy zwrócić uwagę, iż wyniki pochodzą z badania, w którym pacjenci sami zgłaszali obecność choroby (SR – *self-reported diagnosis*). [45] Dane szczegółowe umieszczono w Załączniku (rozdział 12.2).

Śmiertelność

Łuszczycą jest chorobą przewlekłą, nieprowadzącą do zgonu. Nie odnaleziono wskaźników dotyczących śmiertelności, więc zakłada się, że współczynnik śmiertelności jest taki sam jak w populacji ogólnej.

5.5.2 Obciążenie chorobą

Łuszczycą jako jedna z najczęstszych przewlekłych chorób skóry, stanowi nie tylko istotny problem zdrowotny, lecz także społeczno-ekonomiczny. [25]

Perspektywa pacjenta

Łuszczyca jest chorobą stygmatyzującą. Mocno widoczne zmiany wpływają na samopoczucie chorych. Choroba często jest źle odbierana przez społeczeństwo, ponieważ zmiany zlokalizowane są w miejscach widocznych, co wywiera dodatkowo negatywny wpływ na funkcjonowanie społeczne osób chorych oraz jest źródłem stresu. W konsekwencji, czego pacjenci z łuszczycą często są również pacjentami z depresją. [28]

Dodatkowo, udowodniono, iż doświadczany stres może wpływać na gorsze wyniki leczenia chorych. Wielokrotnie już potwierdzano, że choroba ta wywiera znaczący, negatywny wpływ na jakość życia dotkniętych nią osób porównywalny do wywieranego przez ciężkie choroby zagrażające życiu, jak schorzenia układu sercowo-naczyniowego czy nowotwory. [28]

Zarówno zajmowanie przez zmiany łuszczycowe okolic ekspozycyjnych – twarz, granica owłosionej skóry głowy, ręce i paznokcie – jak również konieczność ekspozycji zmian skórnych zlokalizowanych w okolicach przeważnie zakrytych przez ubranie, może być w określonych sytuacjach (relacje intymne, korzystanie z basenu, pryszniców i łazienek w miejscach publicznych, itp.) źródłem upokorzenia. Obawiając się odrzucenia, pacjenci unikają więc sytuacji, w których musieliby ekspozycjonować zmiany chorobowe. To prowadzi do upośledzenia ich funkcjonowania społecznego. Znamienne jest, że pacjenci ze zmianami występującymi na głowie, rękach i ramionach odbierali swoją chorobę jako bardziej upośledzającą ich funkcjonowanie niż chorzy ze zmianami wyłącznie na tułowiu i kończynach dolnych. [28]

Perspektywa świadczeniodawcy

Łuszczyca zwiększa ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia, chorób metabolicznych, nowotworów oraz chorób psychicznych. Pacjenci zarówno z łagodną, jak i ciężką postacią choroby narażeni są na zwiększone ryzyko zawału serca. Występuje wśród nich również wyższa zapadalność na nowotwory skóry, a także na chorobę Hodgkina, raka płuc, piersi, okrężnicy i prostaty. [80] Udowodniony związek między łuszczycą, a występowaniem innych schorzeń wiąże się z koniecznością wdrożenia wczesnego, często złożonego leczenia farmakologicznego, obciążonego wysokimi kosztami. [25]

Perspektywa społeczna

Autorzy opracowania „*Konstruktywni. Zdrowie aktywność i zdolność do pracy*” ogólną utratę wydajności pracy w łuszczycy oszacowano na 35%. Należy jednak zwrócić uwagę na relatywnie niski współczynnik absenteizmu (9%) i bardzo wysoki prezenteizmu (28%), który okazał się wyższy nawet niż w przypadku RZS (reumatoidalne zapalenie stawów) (27%). Ogólna utrata wydajności pracy została oszacowana na 35%. [80]

Łuszczyca stanowi duże obciążenie, nie tylko dla samego pacjenta, lecz także dla całego systemu opieki medycznej. [25]

Autorzy ocenili również koszty pośrednie przewlekłych chorób zapalnych na przykładzie m.in. łuszczycy. Aktywność zawodowa analizowana była m.in. pod kątem otrzymywanych świadczeń. W badanej grupie 8% pacjentów z łuszczycą otrzymywało rentę z tytułu niezdolności do pracy, 6% było emerytami, a 2% badanych otrzymywało rentę socjalną. Autorzy oszacowali, iż najwyższy koszt pośredni przypadający na osobę w przeliczeniu na okres 1 roku związany z prezenteizmem charakteryzował chorych na łuszczycę – ok. 18 tys. zł (wyższy niż dla chorych z Chorobą Leśniowskiego-Crohna i RZS). Koszt pośredni absenteizmu dla chorych z łuszczycą w oparciu o PKB/osobę pracującą wyniósł 6 420 zł. Łuszczyca jest chorobą, która nie uniemożliwia pójścia do pracy, jednak objawy są na tyle uciążliwe, że w dużym stopniu utrudniają wypełnianie obowiązków zawodowych. Dlatego też, koszty pośrednie związane z absenteizmem są niskie, a koszty związane z prezenteizmem wyższe. Najwyższe całkowite koszty pośrednie związane z występowaniem analizowanych IMIDs (Choroby zapalne immunologicznie zależne) w Polsce generuje łuszczyca (ok. 7,9 mld zł). [94]

5.6 Aktualne postępowanie medyczne

5.6.1 Leczenie

Łuszczyca jest chorobą, na którą nie wynaleziono jeszcze skutecznej terapii pozwalającej całkowicie i na stałe pozbyć się choroby. Istnieje jednak bardzo wiele sposobów na wyleczenie zmian łuszczycowych obecnych na skórze, a poprzez przestrzeganie zaleceń prozdrowotnych można zmniejszyć częstość nawrotów choroby. [71]

Leczenie dopasowuje się do typu łuszczycy, jej rozległości i stanu psychicznego pacjenta. Leczenie łuszczycy obejmuje zastosowanie preparatów zewnętrznych zawierających kortykosteroidy, pochodne witaminy D, retinoidy, inhibitory kalcyneuryny, dziegciec lub cygnolinę. Leczenie ogólne obejmuje fototerapię, fotochemoterapię, retinoidy, cyklosporynę A, metotreksat lub kwas fumarowy. Od kilku lat w najbardziej opornych przypadkach łuszczycy stosuje się terapię biologiczną, która wykorzystuje wpływ na zaburzone w łuszczycy procesy immunologiczne poprzez wykorzystanie przeciwciał lub białek fuzyjnych skierowanych przeciwko odpowiednim cytokinom lub ich receptorom. [22]

Postępowanie w łuszczycy obejmuje leczenie: miejscowe, ogólne i fototerapię – w zależności od stopnia nasilenia zmian skórnych oraz przebiegu choroby i częstości nawrotów. 70% chorych na łuszczycę leczonych jest preparatami miejscowymi. [78]

W leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, lekami pierwszego wyboru są leki miejscowe. Zastosowanie w terapii znajdują środki keratolityczne zawierające kwas salicylowy, mocznik i kwas mlekowy. Ich celem jest usunięcie nawarstwionych, złuszcających się warstw naskórka. Zalecane są również preparaty przeciwzapalne glikokortykosteroidowe, takie jak: mometazon, betametazon, klobetazol, które mają właściwości przeciwzapalne, zmniejszają nasilenie rumienia i łuski oraz działają przeciwświądowo. Innymi preparatami zewnętrznymi są retinoidy. Pozostałe metody stosowane w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy to: fototerapia (ograniczona skuteczność z powodu obecności włosów, ograniczonego dostępu do urządzeń), fotochemoterapia i laseroterapia laserem ekscymerowym. Terapie ogólnoustrojowe są zarezerwowane do leczenia łuszczycy ciężkiej, nie odpowiadającej na inne metody leczenia. [42]

Pielęgnacja

W celu zmniejszenia liczby nawrotów bardzo ważna jest profilaktyka i odpowiednia pielęgnacja. Należy unikać czynników zaostrzających, dbać o higienę skóry poprzez stosowanie preparatów kosmetycznych o właściwościach nawilżających oraz natłuszczających. Ważne jest też przestrzeganie diety. Wskazane jest stosowanie szamponów stworzonych specjalnie dla osób chorujących na łuszczycę. [42]

5.6.2 Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, z uwzględnieniem poziomu dowodów oraz stopnia rekomendacji zamieszczono w tabelach poniżej.

Wytyczne polskie

Odnaleziono wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD). Rekomendacje dotyczące leczenia łuszczycy łagodnej oraz łuszczycy wieku dziecięcego zostały opublikowane w 2012 roku. W tym opracowaniu zawarte zostały również informacje dotyczące leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy. [86]

Tabela 3 Leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy - wytyczne PTD

Towarzystwo	Rok	Poziom rekomendacji/siła dowodów	Treść wytycznych
Łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego			
PTD	2012	NA	<p>Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy</p> <p><u>Leczenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pochodne witaminy D₃ w połączeniu z GKS (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) na podłożu żelowym; ✓ GKS miejscowe o średnim i silnym działaniu (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ dziegieć w postaci szamponów lub pochodne witaminy D₃ w monoterapii lub spirytus cygnolinowy.

NA – not available

Wytyczne zagraniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Zidentyfikowano 6 zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (NICE 2012 [72], SIGN 2010 [21], MBNPF (*Medical Board of the National Psoriasis Foundation*) 2009 [13], CPGAC 2009/2016 [11, 65], DDG 2011 [95] oraz Konsensus Ekspertów – Europa 2009. [64] W przypadku państw/towarzystw, które opublikowały kilka wersji wytycznych klinicznych, wybierano jedno – najnowsze. Szczegółowe informacje na temat poziomu dowodów oraz stopnia rekomendacji omawianych wytycznych praktyki klinicznej zamieszczono w załączniku (Rozdział 12.1).

Tabela 4 Zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy

Towarzystwo/Kraj	Rok	Poziom rekomendacji/siła dowodów	Treść wytycznych
Łuszczyca			
NICE/Anglia [72]	2012	NA	<p>Łuszczyca owłosionej skóry głowy</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Silny GKS stosowany raz dziennie przez okres 4 tyg.; ✓ Silny GKS np. w postaci szamponu lub pianki oraz/lub produkty zawierające kwas salicylowy, emolienty lub oleje przed aplikacją GKS w przypadku niepowodzenia wcześniejszego leczenia; ✓ Kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu stosowany dwa razy na dobę przez okres 4 tyg. lub witamina D lub jej analogi (w przypadku chorych, którzy nie mogą stosować GKS oraz w łagodnej - umiarkowanej postaci łuszczycy) w przypadku niepowodzenia ww. terapii; ✓ Bardzo silny GKS lub smoła węglowa po niepowodzenia ww. terapii; ✓ Witamina D i jej analogi w przypadku osób nietolerujących GKS oraz w łagodnej – umiarkowanej postaci łuszczycy; ✓ Preparaty smoły węglowej w postaci szamponu nie są rekomendowane w przypadku ciężkiej postaci łuszczycy owłosionej skóry głowy.
SIGN/Szkocja [21]	2010	NA	<p>Szampony na bazie smoły są mniej skuteczne w porównaniu do roztworów kalcypotriolu</p>

Towarzystwo/Kraj	Rok	Poziom rekomendacji/siła dowodów	Treść wytycznych
		✓	W przypadku pacjentów z grubą warstwą złuszczenia, zaleca się wstępne leczenie poprzez nakładanie roztworów kwasu salicylowego, preparatów smołowych lub preparatów olejowych na noc (w celu usunięcia złuszczeń)
		B	Krótkotrwała przerywana terapia miejscowa z zastosowaniem silnych kortykosteroidów w monoterapii lub skojarzeniu z analogami witaminy D
		✓	W przypadku łuszczyicy owłosionej skóry głowy odpornej na leczenie zaleca się bardzo silny miejscowy kortykosteroid
Konsensus Ekspertów/Europa [64]	2009	NA	Łagodna postać łuszczyicy owłosionej skóry głowy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analogi witaminy D₃ lub GKS; ✓ GKS o bardzo dużej sile działania nie są preferowane; ✓ Zalecane są preparaty w postaci szamponów, pianek, roztworów, żeli i płynów; ✓ Po leczeniu indukcyjnym możliwość zastosowania terapii okresowej lub ciągłej z zastosowaniem krótkoterminowo GKS. Umiarkowana postać łuszczyicy owłosionej skóry głowy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Przed właściwym leczeniem może być potrzeba zastosowania preparatów keratolitycznych (kwasu salicylowego); ✓ Rekomenduje się stosowanie analogów witaminy D i/lub GKS (w terapii krótkoterminowej); ✓ Możliwość rozważenia preparatów w piance, żelu, kremie lub w maści, a także fototerapię; ✓ Po leczeniu indukcyjnym możliwość zastosowania terapii okresowej lub ciągłej z zastosowaniem krótkoterminowo GKS.
DDG/Niemcy [95]	2011	NA	Łuszczyca owłosionej skóry głowy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ GKS i analogi witaminy D stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu ze sobą; ✓ Terapia kwasem salicylowym jest leczeniem inicjującym przy znacznym nasileniu zmian chorobowych; ✓ Preparaty zawierające smołę węglową nie są rekomendowane w leczeniu łuszczyicy owłosionej skóry głowy; ✓ Ditranol może być stosowany w przypadkach opornych na leczenie.
Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee/ Kanada [11, 65]	2009/2016	A, B, C, D	Łuszczyca owłosionej skóry głowy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rekomendowane w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci łuszczyicy owłosionej skóry głowy: średnio silne do bardzo silnych GKS lub kalcypotriol (poziom rekomendacji A); ✓ Dipropionian betametazonu (lotion), klobetazol (roztwór), walerianian betametazonu (lotion) lub kalcypotriol (roztwór) [poziom rekomendacji A]; ✓ Walerianian betametazonu w postaci pianki (poziom rekomendacji A) [wytyczne 2016] ✓ Propionian klobetazolu (szampon) [poziom rekomendacji A]; ✓ Amcinonide (lotion) lub fluocinonide (poziom rekomendacji A); ✓ Kalcypotriol (roztwór) [poziom rekomendacji B]; ✓ Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu (poziom rekomendacji A) [wytyczne 2016]; ✓ Kwas salicylowy ma działanie keratolityczne i jest przydatny do usuwania grubych łusek na skórze głowy. W kombinacji z GKS zwiększa penetrację skóry, (jako opcja terapeutyczna).
MBNPF /Stany Zjednoczone [13]	2009	NA	Łuszczyca owłosionej skóry głowy: <ul style="list-style-type: none"> ✓ GKS w krótkoterminowej lub przerywanej terapii. Wybór GKS w zależności od jego siły zależy od indywidualnych preferencji pacjenta; ✓ Analogi witaminy D w tym kalcypotriol w połączeniu z betametazonem mogą być stosowane w długoterminowej terapii łuszczyicy owłosionej skóry głowy; ✓ Kwas salicylowy stosowany jako leczenie wspomagające ze względu na jego właściwości keratolityczne. Ponadto, połączenie kwasu salicylowego z GKS zwiększa jego skuteczność leczenia GKS; ✓ Preparaty smoły węglowej, ditranol są niezalecane z powodu słabej skuteczności i działania karcynogennego; ✓ Retinoidy (tazaroten) jako terapia adjuwantowa; ✓ Terapia skojarzona przynosi większe korzyści w porównaniu z monoterapią; wzmacnia skuteczność i minimalizuje toksyczność i zmniejsza liczbę działań niepożądanych.

NA – not available

Ponadto, odnaleziono dokument zawierający zalecenia dla lekarzy POZ dot. ścieżki postępowania (ang. *treatment pathway*) w leczeniu łuszczycy opracowane przez CCGs (ang. *Clinical Commissioning Groups*). W przedstawionych zaleceniach dla ścieżki postępowania w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy zaleca się: [56]

- W pierwszej linii leczenia: stosowanie raz dziennie silnego kortykosteroidu (betametazon lub fluocynolon) przez okres do 4 tyg. (należy przerwać terapię, jeżeli po 4 tyg. stosowania leczenie jest nieskuteczne);
- W drugiej linii leczenia: można rozważyć zastosowanie innego silnego kortykosteroidu i/lub miejscowego środka w celu usunięcia przylegających łusek: betametazon w formie pianki lub betametazon + kwas salicylowy (należy przerwać leczenie, jeżeli po 4 tyg. stosowania brak jest poprawy);
- W trzeciej linii leczenia: silny kortykosteroid + witamina D preparat złożony (betametazon + kalcypotriol) raz dziennie przez okres do 4 tyg. lub witamina D tylko dla tych osób, które nie tolerują innych steroidów z łagodną do umiarkowanej postacią łuszczycy przez 8 tyg. (należy przerwać leczenie, jeżeli po maksymalnym okresie leczenia brak jest poprawy);
- W czwartej linii leczenia: dwa razy dziennie bardzo silny kortykosteroid (klobetazol lub diflukortolon) przez 2 tyg. lub raz lub dwa razy dziennie preparat smoły węglowej (smoła węglowej w postaci lotionu lub smoła węglowa i kwas salicylowy w postaci maści) przez 4 tyg. (należy przerwać, jeżeli brak jest poprawy po maksymalnym wskazanym okresie leczenia). [56]

Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Według odnalezionych wytycznych klinicznych największe zastosowanie w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy mają witamina D i jej analogi oraz miejscowe glikokortykosteroidy (stosowane osobno lub w połączeniu z witaminą D). W leczeniu łuszczycy stosuje się również preparaty na bazie smoły węglowej, preparaty keratolityczne oraz cygnolinę. Przy czym należy podkreślić, iż według niemieckich (DGF 2011 [95]) oraz amerykańskich (MBNFP 2009 [13]) wytycznych klinicznych nie jest rekomendowane stosowanie preparatów smoły węglowej i cygnoliny z powodu słabej skuteczności klinicznej i działania rakotwórczego. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego można zastosować fototerapię lub leczenie ogólne.

Podsumowując przedstawione zalecenia CCG, należy podkreślić, że betametazon + kwas salicylowy wymieniany (zalecany) jest przed zastosowaniem betametazonu + kalcypotriol czy preparatów witaminy D. [56]

Polskie wytyczne rekomendują w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (ze względu na miejsce występowania zmian łuszczycowych) średnie i silne GKS (w postaci roztworów lub pianek). [86] Na równi z miejscowymi GKS, polskie wytyczne wskazują na stosowanie pochodnych witaminy D₃ w połączeniu z GKS (kalcypotriol/dipropionian betametazonu). Ponadto, wskazują, iż wspomagająco w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy mogą działać szampony z dziegciami. Możliwe jest także zastosowanie roztworów zawierających cygnolinę (np. spirytus cygnolinowy).

W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej rekomendują zarówno pochodne witaminy D₃ w połączeniu z GKS (kalcypotriol/dipropiopianem betametazonu) jak i silne GKS w monoterapii lub w połączeniu z kwasem salicylowym.

Wszystkie zidentyfikowane wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie silnych GKS w połączeniu z kwasem salicylowym w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

5.6.3 Zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie refundowanych w Polsce w łuszczycy

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. [62] wśród leków stosowanych w łuszczycy aktualnie finansowane w Polsce są produkty w ramach trzech grup limitowych:

- Grupa limitowa: 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania;
- Grupa limitowa: 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania;
- Grupa limitowa 18.3: Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę.

Tabela 5 Kortykosteroidy do stosowania na skórę refundowane w Polsce [62]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość lim. fin. [PLN]	Poziom odpłatności	WDS [PLN]
Grupa limitowa 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania							

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość lim. fin. [PLN]	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
Hydrokortyzon	Hydrocortisonum AFL, krem, 0,01 g/1 g, 15 g	3,02	3,17	4,45	4,45	50%	2,23
	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml, 20 ml	4,62	4,85	6,54	5,93	50%	3,58
Grupa limitowa 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania							
Klobetazol	Dermovate, krem, 0,5 mg/g, 25 g (tuba)	8,32	8,74	11,26	8,85	50%	6,84
	Dermovate, maść, 0,5 mg/g, 25 g (tuba)	8,32	8,74	11,26	8,85	50%	6,84
	Dermovate, roztwór na skórę 0,5 mg/ml, 25 ml (but.)	8,32	8,74	11,26	8,85	50%	6,84
	Dermovate, roztwór na skórę 0,5 mg/ml, 50 ml (but.)	16,63	17,46	21,66	17,69	50%	12,82
	Dermovate, roztwór na skórę 0,5 mg/ml, 50 ml	13,99	14,69	18,89	17,69	50%	10,05
	Dermovate, roztwór na skórę 0,5 mg/ml, 50 ml	14,04	14,74	18,94	17,69	50%	10,1
	Dermovate, roztwór na skórę 0,5 mg/ml (0,05%), 50 ml	6,48	6,8	9,32	8,85	50%	4,9
Flutykazon	Cutivate, krem, 0,5 mg/g, 15 g	8,64	9,07	10,69	5,31	50%	8,04
	Cutivate, maść, 0,05 mg/g, 15 g	8,64	9,07	10,69	5,31	50%	8,04
Mometazon	Momecutan, maść, 1 mg/g, 50 g	17,17	18,03	22,23	17,69	50%	13,39
	Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g, 50 mg	12,85	13,49	17,69	17,69	50%	8,85
Grupa limitowa: 18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę							
Kalcypotriol/betametazon	Daivobet, żel, (50 µg+0,5 mg)/g, 1 but.po 30 g	72,36	75,98	88,08	84,03	30%	29,26
Kalcypotriol/betametazon	Daivobet, żel, (50 µg+0,5 mg)/g, 1 but.po 60 g	144,72	151,96	168,06	168,06	30%	50,42

W postaci roztworów na skórę refundowanych jest 6 preparatów (1 z grupy limitowej 55.0 oraz 5 preparatów z grupy limitowej 56.0). W postaci żelu na skórę refundowane są dwa produkty z grupy 18.3. Pozostałe produkty w postaci kremu czy maści nie są preparatami wskazanymi w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

5.7 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego *Salbetan*[®] (betametazon dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym, 0,64mg + 20mg) /g, roztwór na skórę), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę.

Populację docelową stanowią osoby ≥ 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Wybór populacji docelowej był determinowany wskazaniami rejestracyjnymi dla produktu *Salbetan*[®] oraz wytycznymi klinicznymi (polskimi oraz zagranicznymi).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym zamieszczonym w ChPL, produkt *Salbetan*[®] wskazany jest w leczeniu łuszczycy (*psoriasis vulgaris*) [17].

Powyższe wskazanie ma duży stopień ogólności (brak konkretnego wskazania umiejscowienia łuszczycy). ChPL dla innych preparatów składających się z betametazonu dipropionianu i kwasu salicylowego w postaci roztworu na skórę wskazują na zastosowanie ich w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. [16]

Leki do stosowania miejscowego w łuszczycy są dostępne w postaci roztworów, lotionów, żeli, kremów lub maści. W zależności od lokalizacji choroby dobieramy odpowiedni preparat. Do zmian zlokalizowanych na skórze owłosionej głowy zaleca się stosowanie preparatów w postaci: lotionu, żelu, roztworu lub szamponu, których konsystencja pozwala na możliwie najlepsze nakładanie na skórę owłosioną. [97] Również odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy, opinia eksperta medycznego oraz zidentyfikowane badania RCT wskazują na stosowanie preparatów w postaci lotionu/roztworu/żelu/pianki na owłosioną skórę głowy. Zatem, wnioskowana populacja pacjentów odzwierciedla aktualną rzeczywistą praktykę kliniczną (pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy).

W ChPL znajduje się informacja, że produktu *Salbetan*[®] nie należy stosować u noworodków i małych dzieci. W części dotyczącej dawkowania znajdujemy informację, o możliwości stosowania preparatu u dzieci. Jednak należy zwrócić szczególną uwagę na ostrzeżenie dotyczące stosowania tego preparatu u dzieci (z racji na zwiększone wchłanianie kortykosteroidu i kwasu salicylowego przez skórę dziecka). Ponadto, odnaleziono informacje dotyczące stosowania preparatów złożonych z dipropionianem betametazonu i kwasem salicylowym u dzieci, które wskazują, że preparatów tych nie powinno się stosować u dzieci poniżej 12. roku życia. Wynika to z ryzyka wystąpienia u nich ogólnoustrojowych objawów niepożądanych, czego przyczyną jest m.in. odmienna niż u dorosłych budowa skóry. Wskazuje się, iż u dzieci

charakterystyczny jest wysoki stosunek powierzchni ciała do jego masy, co wiąże się z większą powierzchnią wchłaniania miejscowych steroidów i kwasu salicylowego przez skórę. [67]

Wytyczne kliniczne – zarówno polskie jak i zagraniczne – nie odnoszą się do stosowania tego preparatu wśród dzieci. We wszystkich odnalezionych wytycznych nie sprecyzowano grupy docelowej, jednak należy wnioskować, iż skierowane są do osób dorosłych. Należy wykluczyć, że wytyczne dotyczą dzieci, gdyż praktyka wskazuje, iż w przypadku wytycznych tworzonych dla populacji pediatrycznej jest to wyraźnie zaznaczane w publikacji. Niemniej jednak, odnaleziono jeden dokument zawierający zalecenia dla lekarzy POZ dot. ścieżki postępowania (ang. *treatment pathway*) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy opracowane przez brytyjskie CCGs (ang. *Clinical Commissioning Groups*), który zawiera również algorytm postępowania w populacji pediatrycznej ocenianą interwencją. Nie zmienia to jednak faktu, że nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych oceniających analizowaną interwencję w populacji pediatrycznej. [56] W związku z powyższym ograniczenie populacji docelowej wyłącznie do osób dorosłych jest właściwe. A zatem, populacja docelowa (osoby powyżej 18 r.ż.) zawiera się ww. wskazaniu.

Biorąc pod uwagę powyższe, preparat złożony składający się z dipropionianu betametazonu i kwasu salicylowego w postaci roztworu na skórę powinien być stosowany w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

5.7.1 Dane epidemiologiczne

W celu uzyskania wiedzy na temat zachorowalności oraz występowania w Polsce łuszczycy owłosionej skóry głowy, dokonano przeglądu literatury. Podstawowym źródłem informacji, były publikacje naukowe zamieszczone w bazie *Pubmed*. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania łuszczycy są mocno zróżnicowane m.in. ze względu na region, którego dotyczą. Szczegółowe dane o wskaźnikach chorobowości i zapadalności znajdują się w rozdziale 5.5.1.

Łuszczycą 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. [53, 54]

Łuszczycą częściej dotyczy osób rasy białej. Nie stwierdzono różnic w częstości jej występowania w zależności od płci. Łuszczycą, obok atopowego zapalenia

skóry, należy do najczęstszych schorzeń dermatologicznych [53, 54, 85, 41]. Rozwój choroby w dużej mierze zależy od czynników genetycznych, immunologicznych oraz środowiskowych. [53]

Najnowszym źródłem danych o współczynniku chorobowości i zapadalności jest przegląd systematyczny literatury przeprowadzony na potrzeby zebrania danych epidemiologicznych do raportu WHO z 2016 roku u dorosłych i u dzieci opublikowanej w publikacji *Michalek 2017* [45]. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w 15 bazach informacji medycznych z dniem 15 listopada 2016 r. Szacunki dotyczące częstości występowania łuszczycy u dorosłych wahały się od 0,51% do 11,43% (średnio 2,18%), a u dzieci od 0% do 1,37%. Dostępne są ograniczone dane dotyczące epidemiologii łuszczycy. Dostępne dane pochodzą z zaledwie 20 krajów, co oznacza, że istnieją ogromne luki geograficzne w wiedzy, zwłaszcza w przypadku krajów mniej rozwiniętych.

Starsze dane literaturowe szacują, że w Polsce choroba ta dotyka 1-3% populacji, czyli dotyczy około 1 mln osób [5, 6, 53, 54, 85]. Na podstawie danych z NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem L40 wynosi 59 045 osób w 2012 r., 62 148 w 2013 r., 63 290 w 2014 r. i w półroczu 2015 r. 39 400 pacjentów [6]. Częstość występowania postaci umiarkowanych i ciężkich tej choroby w populacji polskiej to około 1-1,5%, natomiast zapadalność na łuszczycę szacuje się na 1 000-1 500 przypadków rocznie. [6, 5]

Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii wskazuje, że chorzy na łuszczycę stanowią w Polsce 1,5% populacji ogólnej. [38]

Z jedyne badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce, którego wyniki przedstawione są również w raporcie WHO [45] wynika, że chorobowość łuszczycy wynosi 1,45% [9]. Jest to badanie przeprowadzone w latach 2005-2009 w województwie lubelskim. Analizie zostali poddani chorzy korzystający z poradni, które miały zakontraktowane umowy z NFZ, co może być przyczyną niedoszacowania powyższego odsetka, (o czym informują sami autorzy badania we wnioskach publikacji *Borzęcki 2012* [9]). Zgodnie z argumentacją autorów badania oszacowana chorobowość nie uwzględnia, bowiem pacjentów będących pod opieką lekarzy przyjmujących w gabinetach prywatnych bądź też innych placówkach medycznych.

Tabela 6 Polskie dane epidemiologiczne - łuszczyca

Źródło danych	Częstość występowania łuszczycy w Polsce (chorobowość) lub liczba osób z łuszczycą w Polsce
Szepietowski 2014 (wytyczne PTD 2014) [85], Neneman-Hirsch 2011 [53], Neneman 2009 [53], AOTMiT 79/2015 [6], AOTMiT 18/2015 [5]	1-3% (średnia: 2%) około 1 mln osób
Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii [38]	1,5%
Borzęcki 2012 [9], Michałek 2017 [45]	1,45%
Report WHO (średnia świat) [45]	2,18%
Zimmermann-Górska 2014 [41]	2%
Dane NFZ na podstawie AOTMiT 79/2015 [6]	Liczba osób z rozpoznaniem L40 wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • 59 045 osób w 2012 r., • 62 148 w 2013 r., • 63 290 w 2014 r.

Na podstawie zidentyfikowanych najaktualniejszych polskich i zagranicznych danych epidemiologicznych można jednoznacznie stwierdzić, że rozpowszechnienie łuszczycy w populacji ogólnej ocenia się na 1,45 do 2,18% (średnio: 1,82%), podczas gdy zapadalność na łuszczycę szacuje się na 1 000-1 500 przypadków rocznie. [6, 5]

Większość przypadków łuszczycy stanowi łuszczyca zwyczajna (80-90%) [52-58]. Nie ma odrębnej jednostki chorobowej na łuszczycę owłosionej skóry głowy. Na podstawie odnalezionych danych szacuje się, że łuszczyca zwyczajna występuje w obrębie skóry głowy u 27,6% do 80% pacjentów [84, 78, 66,95]. Średnio 53,80%, co znajduje potwierdzenie w opinii eksperta medycznego (50%) [60] oraz innych publikacjach, które częstość występowania łuszczycy w obrębie skóry głowy szacują na ok. 50%. [66, 95]

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji pacjentów z łuszczycą zwykłą oraz z łuszczycą owłosionej skóry głowy w Polsce w oparciu o dostępne badania epidemiologiczne.

Tabela 7 Kalkulacja populacji pacjentów z łuszczycą

Parametr		2017	2018	2019	2020	Źródła danych
Liczba osób w Polsce powyżej 18 r.ż.		31 515 230	31 490 346	31 454 275	31 404 918	GUS [24]
Chorobowość na łuszczycę w Polsce (populacja ogółem)		1,45-2,18% (średnia: 1,82%)				[9], [45]
Liczba osób dorosłych z łuszczycą w Polsce	średnia	572 001	571 550	570 895	569 999	Kalkulacja [^]
	min	456 971	456 610	456 087	455 371	
	max	687 032	686 490	685 703	684 627	
Odsetek występowania łuszczycy zwyczajnej		80-90% (średnia: 85%)				Raport NiCE [52, 58]

Parametr		2017	2018	2019	2020	Źródła danych
Liczba osób dorosłych z łuszczycą zwyczajną w Polsce	średnia	486 201	485 817	485 261	484 499	Kalkulacja [^]
	min	388 425	388 119	387 674	387 066	
	max	583 977	583 516	582 848	581 933	
Odsetek występowania zmian na owłosionej skórze głowy		27,60-80% (średnia: 53,80%)				(84, 78, 66, 95, 95), {60}
Liczba osób dorosłych z łuszczycą zwyczajną owłosionej skóry głowy w Polsce	średnia	261 576	261 370	261 070	260 661	Kalkulacja [^]
	min	107 205	107 121	106 998	106 830	
	max	467 182	466 813	466 278	465 547	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsx*, arkusz „Populacja zgodna ze wskazaniem”)

Biorąc po uwagę powyższe kalkulacje, dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej z łuszczycą owłosionej skóry głowy na podstawie danych populacyjnych nie jest możliwe, przede wszystkim ze względu na liczne ograniczenia: dużą rozpiętość oraz zróżnicowanie danych epidemiologicznych (rozbieżności te wynikać mogą m.in. ze zróżnicowanego obrazu klinicznego warunkującego trudności oraz błędy diagnostyczne), braku informacji dotyczących odsetka chorych ze zmianą leczonych miejscowymi glikokortykosteroidami w Polsce, braku precyzyjnych danych dotyczących odsetka osób ze zmianą wymagającą zastosowania leczenia miejscowego GKS.

Ze względu na trudności w oszacowaniu populacji kwalifikującej się do leczenia betametazonem w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*[®], roztwór na skórę, (0,64+20 mg) /g, 100 ml) powyższe oszacowanie ma jedynie charakter orientacyjny.

5.7.2 Liczebność populacji docelowej

Podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w sytuacji jej finansowania w sposób jak najbardziej niepodważalny i przejrzysty. Dlatego też populacja docelowa, której dotyczy wnioski refundacyjny została oszacowana w oparciu o rzeczywistą liczbę sprzedanych opakowań produktów leczniczych stosowanych w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Wielkość populacji docelowej została oszacowana przy wykorzystaniu danych refundacyjnych, które obrazują realne zapotrzebowanie na refundowane leki miejscowe stosowane w łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Aktualnie w Polsce w miejscowym leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy refundowane są:

- ❖ lek złożony zawierający kalcypotriol+betametazon – *Daivobet®* żel, w ramach grupy limitowej 18.3, Witamina D i jej analogi – kalcypotriol w połączeniu z kortykosteroidami do stosowania na skórę. Objęty refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach: *Leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.*
- ❖ klobetazol – *Dermovate®* roztwór na skórę, w ramach grupy limitowej 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania. Objęty refundacją we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach: *Leczenie miejscowe chorób zapalnych owłosionej głowy, reagujących na leczenie steroidami, takich jak: łuszczycy; trudne w leczeniu postaci wyprysku, których dotychczas stosowane leczenie słabszymi steroidami okazało się nieskuteczne.*

W analizie pominięto substancję czynną hydrokortyzon w postaci płynu – *Laticort®* refundowany w ramach grupy limitowej 55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania, ze względu na odmienne wskazanie: łuszczycy zadawniona (cehuje się obecnością nieaktywnych ognisk o nasilonej akantozie, pokrytych grubą warstwą łusek związanych mocno z podłożem oraz brakiem występowania zjawiska Kobnera). Ponadto hydrokortyzon to glikokortykosteroid o słabej sile działania, a według opinii eksperta medycznego oraz na podstawie wytycznych leczenia nie znajdują one zastosowania w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Z powyższych leków, rozważanych w analizie, zarówno *Daivobet®* żel jak i *Dermovate®* roztwór na skórę nie mają jednego wskazania refundacyjnego. Oprócz wskazania w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy preparat *Daivobet®* żel może być refundowany również w leczeniu łuszczycy umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. W celu oszacowania zużycia jedynie w łuszczycy owłosionej skóry głowy posłużono się danymi o rocznym zużyciu preparatu *Daivobet®* żel u pacjentów z łuszczycą ogółem – 160 g [36] oraz na skórę gładką – 86 g [76], a następnie oszacowano stosunek zużycia leku na leczenie owłosionej skóry głowy w stosunku do zużycia leku we wszystkich wskazaniach refundacyjnych – wyniósł on 46%. Następnie roczne zużycie leku w gramach pomnożono przez 46% i w ten sposób otrzymano oszacowanie rocznego zużycia leku we wskazaniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Klobetazol oprócz łuszczycy owłosionej skóry głowy refundowany jest również w trudnych w leczeniu postaciach wyprysku. Nie jest możliwe zawężenie danych NFZ wyłącznie do refundacji klobetazolu w ocenianym wskazaniu, jednakże według opinii eksperta medycznego trudny w leczeniu

wyprysk jest rzadko spotykaną jednostką chorobową, co za tym idzie oszacowanie populacji w oparciu o zużycie leków we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w przypadku klobetazolu nie powinna być znacznie przeszacowane.

Najaktualniejsze dostępne dane sprzedażowe NFZ dostępne są do 05.2017 r. Lek złożony zawierający kalcyptriol i betametazon refundowany jest od 11.2016 r., zatem dostępne dane sprzedażowe obejmują jedynie okres 7 miesięcy objęcia refundacją.

Ze względu na powyższe do oszacowania rocznego zużycia produktu Daivobet® przeprowadzono prognozę sprzedanych opakowań na kolejne lata horyzontu analizy. Do danych sprzedażowych dopasowano linię trendu z założeniem szybkiego wzrostu sprzedaży w pierwszym roku od wprowadzenia refundacji (liniowa linia trendu) oraz ustabilizowania się wzrostu sprzedaży w kolejnych latach (logarytmiczna linia trendu). Dokonano również prognozy sprzedaży na kolejne lata horyzontu czasowego analizy dla produktów leczniczych zawierających klobetazol na podstawie historycznych danych sprzedażowych z okresu 2012-2016. Szczegóły przeprowadzonych prognoz sprzedaży znajdują się w kalkulatorze dołączonym do opracowania plik *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsm* oraz w rozdziale 6.6 analizy BIA.

Na podstawie danych o zużyciu leków, można szacować wielkość populacji znając wartość średniego rocznego zużycia leków przez pacjenta. Określenie rocznego zużycia leków w przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy jest trudne ze względu na nawrotowy charakter choroby i różnorodne nasilenie się zmian co generuje różne potrzeby zużycia leku na rzut leczenia. Nie odnaleziono polskich danych o zużyciu leków miejscowych w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. W celu oszacowania zużycia leków na rzut leczenia zaczerpnięto dane z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i ekonomicznej, opinii eksperta medycznego i danych zamieszczonych w ChPL poszczególnych produktów rozważanych w analizie. Liczbę nawrotów choroby na rok zaczerpnięto z modelu ekonomicznego skonstruowanego w programie *TreeAge Pro* na potrzeby modelowania przebiegu choroby w analizie ekonomicznej [61]. Liczbę nawrotów zliczano za pomocą zmiennej typu *tracker* metodą symulacji Monte Carlo z 1000 powtórzeń. Dla interwencji klobetazol oraz betametazon + kwas salicylowy średnia liczba nawrotów wyniosła 1,71, zaś dla interwencji kalcyptriol + betametazon wyniosła 1,13. A zatem dodając do liczby nawrotów leczenie początkowe średnio na pacjenta na rok przypada 2,71 rzutów leczenia w grupie BET/SAL i KLO oraz 2,13 w grupie leczonych KAL/BET. Warto dodać, że według danych zamieszczonych w BIA dla produktu Enstilar® (kalcyptriol + betametazon w postaci pianki) zamieszczonego na stronach AOTMiT [36] roczne zużycie produktu Daivobet® żel na pacjenta wynosi 160 g. Uwzględniając zużycie

na rzut leczenia równe 73,82 g (średnia z badań klinicznych włączonych do analizy ekonomicznej oraz analizy klinicznej) szacunkowa liczba rzutów leczenia na rok wynosi 2,17. Co w pełni potwierdza wyniki z modelowania (1,13 nawrotów plus leczenie początkowe daje 2,13 rzutów leczenia na rok).

Zakładając powyższe zużycie leku na rok na pacjenta oraz prognozowane całkowite zużycie g/ml poszczególnych substancji czynnych (kalkulowane na podstawie danych sprzedażowych) oszacowano wielkość populacji docelowej. Zestawienie kalkulacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8 Kalkulacja populacji docelowej

Parametr		stan aktualny 03.2017- 02.2018	1 rok refundacji 03.2018- 02.2019	2 rok refundacji 03.2019- 02.2020	Źródła danych
Roczne zużycie KLO w leczeniu łuszczyicy owłosionej skóry głowy [liczba ml]		7 801 147	7 934 422	7 977 007	NFZ [32] Kalkulacja [^]
Roczne zużycie KAL/BET w leczeniu łuszczyicy owłosionej skóry głowy [liczba g]		3 113 800	3 699 678	4 007 349	NFZ [32] Kalkulacja [^]
Średnie zużycie leku na rok na pacjenta		KLO: Średnia wartość: 451 (zakres: 339-755) KAL/BET: Średnia wartość: 157 (zakres: 149-238)			Dawka na rzut leczenia: (30, 35, 37, 92), liczba rzutów leczenia: model skonstruowany na potrzeby analizy ekonomicznej (61); Kalkulacja [^]
Liczba osób dorosłych w Polsce z łuszczycą owłosionej skóry głowy (wnioskowana populacja)	średnia	37 779	47 477	49 773	Kalkulacja [^]
	min	23 783	32 353	33 943	
	max	44 775	54 558	56 992	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsm*, arkusz „Populacja docelowa”)

Prognozowana roczna liczba pacjentów stosujących leczenie miejscowe łuszczyicy owłosionej skóry głowy wynosi ok. 47-49 tys. Należy podkreślić, że powyższe oszacowanie wiąże się z pewnymi ograniczeniami z powodu braku możliwości zawężenia danych o refundacji klobetazolu tylko do analizowanego wskazania oraz braku dokładnych polskich danych o średnim zużyciu leków na pacjenta.

W celu weryfikacji oraz potwierdzenia wiarygodności kalkulacji oszacowanej liczebności populacji docelowej, autorzy BIA przeprowadzili dodatkowy wariant szacowania populacji, w którym wykorzystano dane dotyczące liczby wizyt ambulatoryjnych w poradni dermatologicznej oraz odsetek postawienia rozpoznania L40 (łuszczyca). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 12.3 oraz

kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsx*, arkusz „Populacja docelowa”).

Wyniki powyższego oszacowania są w pełni zbieżne z oszacowaniami na podstawie danych z poradni dermatologicznych - 51,6 tys. pacjentów.

6 Interwencja oceniana

6.1 Opis świadczenia

6.1.1 Mechanizm działania

Betametazon dipropionianu jest kortykosteroidem, o szybkim początku działania, znacznym i długotrwałym działaniu przeciwzapalnym, działaniu przeciwświądowym oraz zwężającym naczynia krwionośne. Tak jak wszystkie glikokortykosteroidy, betametazon hamuje proliferację komórek zapalnych, naskórka i adipocytów. Zaburzona keratynizacja komórek naskórka ulega normalizacji. [17]

Kwas salicylowy, stosowany miejscowo na skórę, działa złuszcząco i przeciwzapalnie, a także działa słabo przeciwbakteryjnie na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, patogenne drożdżaki, dermatofity i pleśnie. [17]

Działanie keratolityczne jest wynikiem bezpośredniego wpływu na międzykomórkowe struktury adhezyjne lub desmosomy, co przyspiesza proces złuszczenia i przez to ułatwia wchłanianie kortykosteroidu. [17]

Z klinicznego punktu widzenia, dodatek kwasu salicylowego skraca czas trwania leczenia, szczególnie w przypadkach występowania nadmiernego rogowacenia. [17]

6.1.2 Wskazania rejestracyjne

Salbetan[®] wskazany jest do leczenia łuszczycy (*psoriasis vulgaris*). [17]

6.1.3 Wskazanie wnioskowane

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

6.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Salbetan[®] stosuje się na zmienioną chorobowo skórę raz lub dwa razy na dobę. W niektórych stanach wystarczy stosować produkt raz na dobę. Jeśli nastąpi poprawa, można zmniejszyć częstość stosowania produktu. U dorosłych nie wolno stosować maksymalnej dawki dobowej kwasu salicylowego, wynoszącej 2 g, dłużej niż przez tydzień.

Zgodnie z ogólną zasadą, czas trwania leczenia należy ograniczyć do najkrótszego możliwego okresu, a dawkowanie – do najmniejszej możliwej dawki. [17]

Sposób i czas trwania podawania

Na zmienioną chorobowo skórę należy nanieść cienką warstwę roztworu. Czas stosowania produktu nie powinien być dłuższy niż 3 tygodnie. [17]

6.1.5 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu *Salbetan*[®] są: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [17]

Dodatkowo przeciwwskazaniami są [17]:

- wirusowe lub bakteryjne zmiany na skórze;
- bakteryjne lub grzybicze zakażenia skóry, bez stosowania jednocześnie skutecznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego;
- trądzik pospolity, trądzik różowaty, zapalenie skóry wokół ust;
- poszczepienne reakcje skórne w miejscu leczenia;
- przy wielokrotnym stosowaniu: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zmniejszona krzepliwość krwi.

Nie należy stosować produktu *Salbetan*[®] u noworodków i małych dzieci. Nie należy stosować produktu *Salbetan*[®] do oczu, na błony śluzowe, głębokie, otwarte rany oraz w okolicach narządów płciowych. Nie stosować pod opatrunkami okluzyjnymi. [17]

6.1.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłoszone po stosowaniu miejscowych kortykosteroidów i kwasu salicylowego obejmują: zakażenia wtórne, uczulenia, 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. [17]

6.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zaprzestać stosowania produktu *Salbetan*[®], jeśli w trakcie jego stosowania u pacjenta wystąpi podrażnienie skóry, uczulenie lub nadmierne wysuszenie skóry. [17]

Działania niepożądane, np. zahamowanie czynności kory nadnerczy, które zgłaszano po stosowaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, mogą wystąpić również po miejscowym leczeniu kortykosteroidami, szczególnie u dzieci i młodzieży. [17]

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 okluzyjnym (nie należy stosować opatrunków okluzyjnych podczas leczenia produktem *Salbetan*[®]; 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. [17]

Ze względu na zawartość kwasu salicylowego i glikokortykosteroidu, produktu nie należy stosować długotrwałe (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. [17]

Aby zapobiec wystąpieniu objawów zatrucia nie wolno przekraczać maksymalnej dawki dobowej kwasu salicylowego wynoszącej dla dorosłych 2 g. [17]

Podczas stosowania produktu *Salbetan*[®] nie można dopuścić do kontaktu produktu z oczami, głębokimi, otwartymi ranami oraz błonami śluzowymi. [17]

Salbetan[®] należy stosować ostrożnie na twarzy i w miejscach zgięć. [17]

Tak jak w przypadku stosowania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, jaskra może wystąpić także po miejscowym stosowaniu glikokortykosteroidów (np. po stosowaniu dużych dawek, stosowaniu na duże powierzchnie, długotrwałe, pod opatrunkami okluzyjnymi lub stosowaniu na skórę wokół oczu). [17]

Charakterystyczne objawy grzybicy incognito (grzybicy utajonej) mogą zmienić się pod wpływem steroidów stosowanych miejscowo. Podczas miejscowego stosowania steroidów może zwiększyć się ryzyko miejscowych zakażeń skóry. Steroidy, również stosowane tylko miejscowo, mogą maskować niektóre objawy zakażenia. Po długotrwałym i nieprzerywanym 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. [17]

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. [17]

6.1.8 Informacje dotyczące rejestracji leku *Salbetan*[®]

Ocenianą interwencję stanowi betametazon dipropionianu (*Salbetan*[®]) w połączeniu z kwasem salicylowym stosowany w leczeniu łuszczycy. Betametazon jest GKS, który charakteryzuje się szybkim początkiem działania, znacznym i długotrwałym działaniem przeciwzapalnym, działaniem przeciwświądowym oraz zwężającym naczynia krwionośne. Z kolei kwas salicylowy stosowany miejscowo na skórę, działa złuszcząco i przeciwzapalnie, a także działa słabo przeciwbakteryjnie na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, patogenne drożdżaki, dermatofity i pleśnie [17]. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 9 Oceniana interwencja *Salbetan*[®] [17]

Informacje	Dane na temat produktu <i>Salbetan</i> [®]
Nazwa handlowa; dawka	<i>Salbetan</i> [®] ; (0,64mg + 20mg)/g.
Substancja czynna	0,64 mg betametazonu dipropionianu (co odpowiada 0,5 mg betametazonu) i 20mg kwasu salicylowego
Postać farmaceutyczna	Roztwór na skórę, bezbarwny, nieco lepki
Druga podania	Miejscowo, na skórę
Zawartość opakowania (wnioskowana)	100 ml
Numer dopuszczenia do obrotu	nr 2 1910
Grupa farmakoterapeutyczna	Kortykosteroidy
Kod ATC	D07XC01
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	24.12.2015 r.
Dawkowanie i czas trwania leczenia	Na zmienioną chorobowo skórę raz lub dwa razy na dobę. Nie dłużej niż 3 tygodnie
Wskazanie rejestracyjne	Leczenie łuszczycy
Wskazanie wnioskowane	Leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych
Lek sierocy	Nie.
Sposób finansowania	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	SUN-FARM Sp. z o.o. ul. Dolna 21 05-092 Łomianki
Warunki refundacji	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu łuszczyca owłosionej skóry głowy

Informacje	Dane na temat produktu <i>Salbetan</i> [®]
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Ordynowanie leku możliwe jest zarówno przez lekarzy specjalistów (dermatologów, również w trakcie specjalizacji), jak i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).
Monitorowanie stosowania technologii	Wizyty w poradni dermatologicznej udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Do obowiązku personelu należy zgłaszanie działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
Niezbędne informacje dla pacjenta/opiekuna	Dawkowania i sposób podania, przeciwwskazania, możliwe działania niepożądane, konieczne środki ostrożności, częstość wizyt kontrolnych, pielęgnacja skóry pokrytej zmianami.

bd - brak danych

6.2 Rekomendacje refundacyjne dla betametazonu dipropionianu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [1], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [10], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [57], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [81], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [68], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [73], IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) [33], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [7], HAS (*Haute Autorite de Sante*) [27].

6.2.1 Rekomendacje polskie (AOTMiT)

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT.

6.2.2 Rekomendacje zagraniczne

Zestawienie zidentyfikowanych zagranicznych rekomendacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 10 Rekomendacje refundacyjne w innych krajach (betametazon/kwas salicylowy)

Organizacja/Kraj	Rekomendacja (rok wydania)	Wskazanie	Komentarz
Betametazon/kwas salicylowy			
NICE/Anglia	Brak danych	Łuszczyca	
AWMSG/Walia	Brak danych	Łuszczyca	
SMC/Szkocja	Brak danych	Łuszczyca	

Organizacja/Kraj	Rekomendacja (rok wydania)	Wskazanie	Komentarz
HAS/Francja [75]	Pozytywna (2013)	Łuszczyca	Po uwzględnieniu wyników badań klinicznych komisja oceniająca zasadność refundacji leku <i>Diprosalic</i> [®] wydała pozytywną opinię dotyczącą przedłużenia decyzji refundacyjnej. Produkt w postaci lotionu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.
PBAC/Australia	Brak danych	Łuszczyca	
PTAC/Nowa Zelandia	Brak danych	Łuszczyca	
CADTH/Kanada	Brak danych	Łuszczyca	
IRF/Dania	Brak danych	Łuszczyca	

Odnaleziono jedynie rekomendację opublikowaną przez *Haute Autorite de Sante*. Produkt *Diprosalic*[®] (betametazon + kwas salicylowy) w formie płynu zalecany jest w szczególności do leczenia chorób skóry owłosionej.

6.2.3 Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu

Decyzje refundacyjne były poszukiwane również w oparciu o informacje związane z:

- Ministerstwo Zdrowia (Polska) [8];
- PHARMAC (Nowa Zelandia) [69];
- PBAC/PBS (Australia) [70];
- Danish Medicines Agency (Dania) [20];
- Medical Product Database (Kela, Finlandia) [43];
- Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii) [63];
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (Hiszpania) [46];
- National Health Service Drug Tariff for England and Wales (Anglia/Walia) [51];
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV, Szwecja) [88];
- Zorginstituut Nederland (ZN, Holandia) [98];
- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP, Belgia) [12];
- SUKL – Statny Ustav Pre Kontrolu Lieciv – Czechy [83].

Tabela 11 Decyzje refundacyjne w innych krajach (betametazon/kwas salicylowy)

Organizacja/Kraj	Refundacja	Wskazanie	Komentarz
Betametazon/kwas salicylowy			
MZ/Polska	NIE	Łuszczyca	
NHS Business Services Authority, NHS Prescription Services; National Health Service Drug Tariff for England and Wales/Anglia/Walia	TAK	Łuszczyca głowy	Diprosalic® w postaci maści i roztworu znajduje się na liście leków refundowanych.
TLV/Szwecja	TAK	Łuszczyca	Produkt leczniczy znajduje się na liście leków refundowanych.
ZN/Holandia	TAK		Diprosalic® znajduje się na liście leków refundowanych.
CBIP/BCFI/Belgia	TAK	Łuszczyca	Diprosalic® w postaci maści i roztworu na skórę znajduje się na liście leków refundowanych.
PBAC/PBS/Australia	Brak danych	Łuszczyca	
PHARMAC/Nowa Zelandia	Brak danych	Łuszczyca	
DMA/Dania	TAK	Łuszczyca	Diprosalic® w postaci maści i roztworu na skórę znajduje się na liście leków refundowanych.
KELA/Finlandia	TAK	Łuszczyca	Diprosalic® w postaci kremu i roztworu na skórę znajduje się na liście leków refundowanych.
ODDB/Niemiecka część Szwajcarii	TAK	Łuszczyca	Diprosalic® w postaci maści i roztworu na skórę znajduje się na liście leków refundowanych.
SUKL/Czechy	TAK	Łuszczyca	Diprosalic® w postaci maści i roztworu na skórę znajduje się na liście leków refundowanych.
MSSSI/Hiszpania	TAK	Łuszczyca	Diprosalic® w postaci maści i roztworu na skórę znajduje się na liście leków refundowanych.

Betametazon z kwasem salicylowym refundowany jest w 9 z 12 (75 %) analizowanych państw. Wśród krajów, które refundują produkt leczniczy zawierający betametazon i kwas salicylowy znajdują się: Anglia, Szwecja, Holandia, Belgia, Dania, Finlandia, Czechy, Hiszpania oraz niemiecka część Szwajcarii.

7 Alternatywne świadczenia

7.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. [2]

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [79], 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.

Ocenianą interwencję stanowi *Salbetan*[®], który jest połączeniem betametazonu i kwasu salicylowego. Betametazon jest kortykosteroidem należącym do grupy kortykosteroidów o silnym działaniu (kod ATC: D07AC - grupa III). Preparat podawany jest w postaci roztworu na skórę raz lub dwa razy na dobę. *Salbetan*[®] jest wskazany w leczeniu łuszczycy. [17]

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia miejscowego łuszczycy, opinią eksperta medycznego oraz na podstawie zidentyfikowanych RCT preparaty w postaci roztworu/żelu/pianki powinny być stosowane na owłosioną skórę głowy. Zatem populację docelową powinni stanowić pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

W celu identyfikacji alternatywnej technologii medycznej przeanalizowano polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy. Zgodnie z Konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego [86] rekomenduje się stosowanie preparatu złożonego w postaci analogu witaminy D i betametazonu oraz GKS miejscowych o średnim i silnym działaniu (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. Zbieżne stanowiska mają NICE 2012 [72] oraz Kanada 2009/2016. [11, 65] Dodatkowo, kanadyjskie wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania klobetazolu w postaci roztworu na skórę.

W tabeli poniżej zaprezentowano zebrane stanowiska eksperckie (opinie ekspertów medycznych na podstawie opublikowanej AWA dla produktu Daivobet® oraz opinie eksperta zaangażowanego w niniejszy projekt) dotyczące leczenia miejscowego łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Tabela 12 Opublikowane stanowiska eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy [60, 4]

Opinie eksperckie	Odpowiedź opublikowanych opinii eksperckich [4]	Odpowiedź eksperta medycznego zaangażowanego w niniejszy projekt [60]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Miejscowe GKS (wraz z preparatami keratolitycznymi)	Pochodne witaminy D ₃ w połączeniu z betametazonem, betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym, klobetazol
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu	Pochodne witaminy D ₃ w połączeniu z GKS	Klobetazol/pochodne witaminy D ₃ w połączeniu z betametazonem
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Miejscowe GKS (wraz z preparatami keratolitycznymi), cygnolina, dziegiecie	Preparaty recepturowe bez sterydu (spiryтус cygnolinowy lub dziegiecie)
Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	Pochodne witaminy D ₃ w połączeniu z GKS, miejscowe GKS	Pochodne witaminy D ₃ w połączeniu z betametazonem, preparat łączony GKS z kwasem salicylowym

Według opublikowanych opinii ekspertów medycznych [4] powszechną praktykę w Polsce w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy stanowi stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów wraz z preparatami keratolitycznymi pomagającymi w usunięciu łuski. Ponadto, eksperci wskazują, iż najskuteczniejszą terapią jest preparat złożony składający się z pochodnych witaminy D₃ w połączeniu z betametazonem. Dodatkowo, ekspert zaangażowany w niniejszy projekt [60] wskazuje klobetazol w postaci roztworu na skórę, który znajduje się na liście leków refundowanych. Należy nadmienić, iż klobetazol należy do GKS o bardzo dużej sile działania i jest on według opinii eksperta medycznego pozycjonowany na równi z preparatami o silnej sile działania w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy zazwyczaj zaczyna się od zastosowania miejscowych GKS o dużej sile działania, w kolejnych liniach leczenia przed otrzymaniem leczenia systemowego można rozważyć dziegiecie i cygnolinę. [60, 72]. Przy czym należy zaznaczyć, iż dziegiecie i cygnolina są metodami leczenia, które zazwyczaj nie są akceptowalne przez pacjenta ze względu na złe właściwości kosmetyczne (niemiły zapach, brudzenie odzieży i przebarwienia skóry). Dodatkowo, dziegiecie mogą wywoływać działanie kancerogenne. [78]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. [62] kortykosteroidy do stosowania na skórę są finansowane aktualnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej w trzech grupach limitowych:

- Grupa limitowa: 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania: hydrokortyzon;
- Grupa limitowa: 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania: klobetazol, flutykazon, mometazon;
- Grupa limitowa: 18.3 Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę.

Hydrokortyzon finansowany w ramach grupy limitowej 55.0 jest steroidem o słabym działaniu i w postaci roztworu na skórę jest wskazany w leczeniu łuszczycy zadawnionej.

A zatem, biorąc pod uwagę powyższe informacje należy rozważyć jako technologię alternatywną preparaty z grup limitowych 56.0 i 18.3.

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami leków zawierających flutykazon oraz mometazon są refundowane wyłącznie w postaci maści i kremu, czyli nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. Jedynie klobetazol w postaci roztworu na skórę oraz preparat złożony w postaci żelu składający się z analogu witaminy D i betametazonu są refundowanymi preparatami stosowanymi w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Biorąc pod uwagę polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy, refundację leków w Polsce oraz specyfikę ocenianego produktu leczniczego (preparat złożony), jako komparatory wybrano kalcypotriol w połączeniu z dipropionanem betametazonu w postaci żelu oraz klobetazol w postaci roztworu na skórę.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [79, 62], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [2] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

Tabela 13 Omówienie wyboru komparatorów

Komparatory	Uzasadnienie
Kalcypotriol w połączeniu z dipropionanem betametazonu	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <u>Jedyny preparat złożony refundowany w Polsce w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy;</u> ❖ Wskazywany przez wytyczne kliniczne; ❖ Rekomendowany przez ekspertów medycznych doświadczonych w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy; ❖ Zawiera tę samą substancję czynną co oceniana interwencja.

Komparatory	Uzasadnienie
Klobetazol	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Stanowi obecnie aktualną praktykę kliniczną w Polsce (na podstawie opinii eksperta medycznego); ❖ Rekomendowany jest przez eksperta medycznego doświadczonego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy; ❖ Jest aktualnie refundowanym silnym GKS (grupa limitowa 56.0) w Polsce; ❖ Zgodność wskazania rejestracyjnego z wnioskowanym wskazaniem dla obu interwencji; ❖ Taka sama postać podania obu interwencji (roztwór na skórę); ❖ Niski koszt leczenia

W związku z uzyskaniem pozytywnej rekomendacji dla preparatu składającego się z kalcypotriolu w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci piany należy wnioskować, iż produkt najprawdopodobniej znajdzie się na liście leków refundowanych. Jednak biorąc pod uwagę sytuację dla leku Daivobet® (2 lata oczekiwania na umieszczenie na liście leków refundowanych) oraz brak w chwili obecnej na liście leków refundowanych omawianego preparatu od czasu uzyskania pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT (5 maj 2017 r.) należy go aktualnie uznać za produkt, który może być jedynie przypuszczalnym komparatorem dla ocenianej interwencji, zatem nie będzie on brany pod uwagę zarówno w analizie klinicznej jak i w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet (BIA).

7.2 Świadczenia alternatywne

7.2.1 Kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci żelu

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe; inne leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego; kalcypotriol w produktach złożonych, kod ATC: D05AX52 [14]

Mechanizm działania: Kalcypotriol jest analogiem witaminy D. Dane z badań *in vitro* wskazują, że kalcypotriol indukuje zróżnicowanie keratynocytów oraz hamuje ich proliferację. Sugerowana jest taka podstawa jego działania w leczeniu łuszczycy. Dipropionian betametazonu, podobnie jak inne kortykosteroidy, działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwężająco na naczynia krwionośne oraz immunosupresyjnie, jednak nie leczy choroby podstawowej. Opatrunek okluzyjny może nasilać jego działanie ze względu na zwiększenie przenikania produktu leczniczego przez warstwę rogową. W związku z tym następuje zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych. Mechanizm działania przeciwzapalnego steroidów stosowanych miejscowo, ogólnie biorąc, nie jest jasny.

Postać farmaceutyczna: Żel. Żel prawie przezroczysty, bezbarwny do barwy lekko kremowej.

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

Dawkowanie i sposób podania: *Daivobet*[®] żel należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie produktem leczniczym *Daivobet*[®] żel. Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcypotriol maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierającymi kalcypotriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała. Produktem leczniczym *Daivobet*[®] żel mogą być leczone miejsca na owłosionej skórze głowy dotkniętej łuszczycą. Zazwyczaj 1 g do 4 g żelu na dobę wystarcza w leczeniu owłosionej skóry głowy (4 g żelu odpowiada zawartości jednej łyżeczki). Przed zastosowaniem i nałożeniem produktu leczniczego *Daivobet*[®] żel na dotknięty chorobą obszar skóry, należy wstrząsnąć zawartość butelki. Nie należy nakładać produktu leczniczego *Daivobet*[®] żel bezpośrednio na twarz ani oczy. Po użyciu produktu leczniczego należy umyć ręce. W celu uzyskania optymalnego działania, bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego *Daivobet*[®] żel, nie zaleca się brania prysznica czy kąpieli ani mycia włosów w przypadku stosowania żelu na skórę głowy. *Daivobet*[®] żel powinien pozostać na skórze przez całą noc lub dzień.

Zdarzenia niepożądane:

Tabela 14 Zdarzenia niepożądane

Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Podrażnienie oczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd
Niezbyt często	Zaostrzenie łuszczycy, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa

Uważa się, że wymienione poniżej działania niepożądane są związane z grupą farmakologiczną odpowiednio kalcyotropiolu i betametazonu:

Kalcyotropiol - Działania niepożądane obejmują reakcje w miejscu stosowania, świąd, podrażnienie skóry, pieczenie i uczucie klucia, suchość skóry, rumień, wysypkę, zapalenie skóry, wyprysk, nasilenie łuszczycy, nadwrażliwość na światło oraz reakcje nadwrażliwości, w tym bardzo rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego i obrzęku twarzy. Działania układowe po zastosowaniu miejscowym mogą pojawiać się bardzo rzadko, powodując hiperkalcemię lub hiperkalciurię.

Betametazon (w postaci dipropionianu) - Po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego mogą wystąpić reakcje miejscowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, obejmujące zaniki skóry, teleangiektazje, rozstępy, zapalenie mieszków włosowych, nadmierne owłosienie, zapalenie okołowargowe, uczuleniowe kontaktowe zapalenie skóry, odbarwienia i prosaki koloidowe. W trakcie leczenia łuszczycy istnieje ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej. Reakcje układowe po miejscowym zastosowaniu kortykosteroidów występują u dorosłych rzadko, lecz mogą być ciężkie. Może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy, zaćma, zakażenia, wpływ na wyrównanie metaboliczne cukrzycy i wzrost ciśnienia w gałce ocznej, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu. Reakcje układowe występują częściej, jeżeli produkt leczniczy stosuje się pod opatrunkiem okluzyjnym (folia, fałdy skóry) albo kiedy stosowany jest długotrwale oraz na duże powierzchnie skóry.

7.2.2 Klobetazol

Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu, kod ATC: D07AD01 [15]

Mechanizm działania: Jest bardzo silnym kortykosteroidem przeznaczonym do stosowania miejscowego. Wywiera on bardzo silne działanie przeciwzapalne. Najważniejszym efektem działania klobetazolu propionianu na skórę jest niespecyficzna reakcja przeciwzapalna, będąca skutkiem zwężenia naczyń i zmniejszenia wytwarzania kolagenu.

Postać farmaceutyczna: Roztwór na skórę.

Wskazania do stosowania: Leczenie miejscowe chorób zapalnych skóry owłosionej głowy, reagujących na leczenie steroidami, takich jak: łuszczyca, trudne w leczeniu postacie wyprysku, których dotychczas stosowane leczenie słabszymi steroidami okazało się nieskuteczne.

Dawkowanie i sposób podania: Do stosowania miejscowego na owłosioną skórę głowy. Końcówkę butelki należy skierować pomiędzy pasma włosów, a na zmienioną chorobowo skórę owłosionej głowy. Miejsca chorobowo zmienione należy pokrywać cienką warstwą produktu leczniczego dwa razy na dobę, rano i wieczorem, aż do uzyskania poprawy. Po zastosowaniu produktu leczniczego *Dermovate*, roztwór na skórę, pacjent powinien umyć ręce. Jeśli pacjent zamierza myć włosy, powinien zastosować produkt leczniczy *Dermovate*, roztwór na skórę dopiero po umyciu włosów.

Zdarzenia niepożądane:

Tabela 15 Zdarzenia niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Nadwrażliwość. Miejscowe reakcje nadwrażliwości, takie jak rumień, wysypka, świąd, pokrzywka, miejscowe pieczenie skóry i alergiczne kontaktowe zapalenie skóry mogą wystąpić w miejscu stosowania produktu leczniczego i mogą być podobne do objawów leczonej choroby.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo rzadko	Objawy hiperkortyzolizmu. Podobnie jak w przypadku innych kortykosteroidów stosowanych miejscowo, stosowanie długotrwałe i w dużych dawkach lub na dużych powierzchniach skóry, może powodować nadmierne wchłanianie produktu leczniczego i doprowadzić do pojawienia się objawów hiperkortyzolizmu.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Miejscowe zmiany zanikowe skóry
Bardzo rzadko	Uogólniona łuszczyca krostkowa

8 Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe:

- Odnoszące się do śmiertelności;
- Odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby;
- Odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia.

Ponadto punkty końcowe raportowane w analizach powinny:

- Być zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- Dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- Odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami;
- Mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się opinią eksperta klinicznego, opracowaniami dotyczącymi leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy, wynikami badań, które zostały zidentyfikowane, a także raportem EMA dotyczącym punktów końcowych ocenianych w łuszczycy (zwyczajnej, bez zawężenia na lokalizację).

Z racji na specyfikę choroby jaką jest łuszczyca (przewlekła, nie prowadząca do zgonu), punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności nie będą brane pod uwagę w analizie klinicznej.

Łuszczyca jest chorobą przewlekłą, o nawracającym charakterze. Należy do chorób autoimmunologicznych. Prócz dysfunkcji związanych z występującymi objawami (zaczerwienienie, świąd) choroba wpływa znacząco na jakość życia. Najczęściej w celu oceny stopnia nasilenia łuszczycy są skale pomiarowe – PASI, PSSI, BASI, które opierają się na subiektywnej ocenie pacjenta lub wizualnej ocenie lekarza.

W dokumencie opublikowanym przez EMA wskazuje się, iż w łuszczycy zwyczajnej głównymi ocenianymi punktami końcowymi w badaniach klinicznych powinny być [18]:

- wizualna ocena zmian;
- ocena w skali BSA;
- ocena objawów klinicznych – TSSA (ang. *Total severity sign score*);
- ogólna ocena lekarza;
- ocena w skali PASI;

Autorzy opracowania zwracają też uwagę na brak przystosowania skali PASI do oceny m.in. łuszczycy głowy. [18] Dokument wskazuje, że klasyfikacja nasilenia łuszczycy powinna uwzględniać następujące parametry: powierzchnie dotkniętą łuszczycę, intensywność objawów takich jak rumień, stwardnienie, występowanie świądu i wpływu na jakość życia. Materiały opublikowane przez EMA odnoszą się do łuszczycy zwyczajnej. Nie zidentyfikowano jednak opracowań wskazujących na właściwe dla jednostki chorobowej (łuszczycy owłosionej skóry głowy) punkty końcowe.

W analizie klinicznej główne znaczenie będą miały punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby.

Łuszczycyca owłosionej skóry głowy charakteryzuje się obecnością stanu zapalnego z rumieniowymi plamami i tarczkami oraz wykwitów grudkowych pokrytych srebrzystobiałą łuską. Może im towarzyszyć wzmożone wypadanie włosów (łysienie), świąd oraz ból. Łysienie wynika z obecności przewlekłego stanu zapalnego i podrażnienia. [42] Pacjenci powinni być oceniani przez lekarza pod kątem ustąpienia lub nasilenia takich objawów jak: stwardnienie, lichenizacja, złuszczenie się skóry, powstawanie strupów, wysięki, przeczosy (zadrapania) oraz świąd i ból. Ponadto lekarz powinien oceniać stan pacjenta w odniesieniu do stanu początkowego: wyleczenie, poprawa, niepowodzenie leczenia. [30, 23]

W odnalezionych próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza/badacza;
- Poprawa zmian łuszczycowych definiowana jako ustąpienie objawów charakterystycznych takich jak: świąd, stwardnienie, lichenizacja, złuszczenie się skóry, powstawanie strupów, wysięki, przeczosy;
- Niepowodzenie leczenia.

Łuszczycyca 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 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. [47]

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL czas stosowania produktu nie powinien być dłuższy niż 3 tygodnie. Ponadto, z klinicznego punktu widzenia, dodatek kwasu salicylowego skraca czas trwania leczenia, szczególnie w przypadkach występowania nadmiernego rogowacenia. Dostępne dowody naukowe wskazują na ocenę po 3 tygodniach obserwacji. Zatem biorąc pod

uwagę powyższe przedstawiony okres obserwacji można uznać za wystarczający do oceny efektywności.

Ocena bezpieczeństwa w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach RCT i badaniach obserwacyjnych zdarzeniach/działaniach niepożądanych oraz rezygnacji/utrat z badania.

Wybór punktów końcowych został potwierdzony przez eksperta medycznego [60] jako istotne klinicznie w kontekście omawianej jednostki chorobowej.

9 Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. W celu zidentyfikowania danych dotyczących efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa do analizy zostaną włączone badania o niższej wiarygodności tzn. badania obserwacyjne (prospektywne, retrospektywne, postmarketingowe), które oceniają betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w łuszczycy owłosionej skóry głowy.

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.

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

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich, jak również pośrednich możliwe jest wykonanie analizy jakościowej wyników, czyli zestawienie danych odrębnych, z zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu, bez ilościowych wskaźników różnic (proste zestawienie badań bez dostosowania).

10 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie schematu PICO(S).

Tabela 16 Podsumowanie w schemacie PICO(S)

PICO(S)	
Populacja	Populację docelową stanowią osoby powyżej 18 roku życia z łuszczycą owłosionej skóry głowy.
Interwencja	Betametazon dipropionianu (betametazon) w połączeniu z kwasem salicylowym w postaci roztworu na skórę.
Komparator	Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem dipropionianu (w postaci żelu), klobetazol (w postaci roztworu na skórę).
Punkty końcowe	<p><u>Punkty końcowe analizy klinicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza/badacza; ▪ Poprawa zmian łuszczycowych definiowana jako ustąpienie objawów charakterystycznych takich jak: świąd, stwardnienie, lichenizacja, złuszczenie się skóry, powstawanie strupów, wysięki, przeczasy; ▪ Niepowodzenie leczenia. <p>Ocena bezpieczeństwa w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach RCT i badaniach obserwacyjnych zdarzeniach/działaniach niepożądanych oraz rezygnacji/utrat z badania</p> <p><u>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Współczynnik koszt/użyteczność- CUR; ▪ Inkrementalny współczynnik koszty użyteczność - ICUR <p><u>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ). ▪ Wpływ na budżet świadczeniobiorcy (pacjenta z powodu współpłacenia za leki). ▪ Organizacja systemu ochrony zdrowia, ▪ Aspekty etyczne i społeczne
Typ badania	<p>Do analizy głównej zostaną włączone, randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>W celu zidentyfikowania danych dotyczących efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa do analizy zostaną włączone badania o niższej wiarygodności tzn. badania obserwacyjne (prospektywne, retrospektywne, postmarketingowe), które oceniają betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym w łuszczycy owłosionej skóry głowy.</p> <p>W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.</p> <p>W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich, jak również pośrednich możliwe jest wykonanie analizy jakościowej wyników, czyli zestawienie danych odrębnych, ze zidentyfikowanych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora w analizowanym wskazaniu, bez ilościowych wskaźników różnic.</p>

11 Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDACTED]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola jakości, obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową
[REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy

Data zakończenia analizy: 02.10.2017 r.

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

Konflikt interesów:

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

12 Załączniki

12.1 Poziom dowodów i stopień rekomendacji

Tabela 17 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych CDA [65]

Stopień rekomendacji	Definicja
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT uznawane za 1++ i bezpośrednie odniesienie do stosowania w populacji docelowej, lub przegląd systematyczny badań RCT lub materiały dowodowe składające się głównie z badań ocenionych jako 1+, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników
B	Dowody pochodzą z badań ocenianych jako 2++, mające bezpośredni wpływ na populację docelową i wykazującą ogólną spójność wyników, lub dane są ekstrapolowane z badań ocenionych jako 1++ lub 1+
C	Dowody pochodzą z badań ocenianych jako 1-, 2- lub 2+ bezpośrednio mające zastosowanie do populacji docelowej i wykazującej ogólną spójność wyników, lub dane są ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2++
D	Dowody na poziomie 3 lub 4 lub ekstrapolowane z badań ocenianych jako 2+

Tabela 18 Poziom rekomendacji wg wytycznych SIGN 2010 [21]

Poziom dowodów	Definicja
1++	Wysokiej jakości dowody naukowe (metaanalizy, przeglądy systematyczne z RCT, RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędu.
1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu.
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT obciążone wysokim ryzykiem błędu.
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne z badaniami kliniczno-kontrolnymi lub kohortowymi. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne obciążone niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz z wysokim prawdopodobieństwem istnienia związku przyczynowego.
2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz z umiarkowanym prawdopodobieństwem istnienia związku przyczynowego.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz wysokim ryzykiem braku istnienia związku przyczynowego.
3	Badania nieanalityczne np. serie przypadków, opisy przypadków.
4	Opinie eksperckie.
Stopień rekomendacji	Definicja

Poziom dowodów	Definicja
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oceniane jako 1 ++, z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; lub dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 1+, z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej, i wykazujące spójność wyników.
B	Dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 2++ z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; i wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 1++ lub 1+.
C	Dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 2+ z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; i wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 2++.
D	Poziom dowodów naukowych 3 lub 4, lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 2+.

12.2 Dane epidemiologiczne

Zapadalność na łuszczycę

Tabela 19 Zapadalność na łuszczycę [45]

Kraj	Rok badania	Zapadalność/100 000	Wiek pacjentów	Metoda diagnostyczna
USA	1970-2000	78,9	≥18	PH/D
	1970-2000	62,3	≥18	D
Włochy	2001-2005	230-321	≥18	PH
	2001	321	≥18	PH
	2005	230	≥18	PH
Algieria	2012	1026	18-92	PH/D
Maroko	2012	1504	18-92	PH/D
Tunezja	2012	1326	18-92	PH/D
USA	1980-1983	60,4	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Holandia	1987-1988	130	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
	1996	120	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
UK	1996-1997	140	Wszystkie grupy wiekowe	PH

PH - ang. *physician diagnosed*, diagnoza lekarza; D - ang. *dermatologist diagnosed*, diagnoza dermatologa

Chorobowość łuszczycy

Tabela 20 Chorobowość łuszczycy [45]

Kraj	Rok badania	Liczoność próby	Chorobowość (%)	Wiek badanych	Metoda diagnostyczna
Australia	-	1037	2,3	-	PH
Australia	1996	416	4,5	≥18	SR
Australia	1997-1998	1457	6,6	≥20	PH/D
Brazylia	2011	12000	1,3	≥18	SR
Chiny	1984	6617917	0,12	0-65+	SR/PH
Chiny	1974-1981	670000	0,35	-	SR
Chiny	-	17345	0,47	Wszystkie	SR/D

Kraj	Rok badania	Liczebność próby	Chorobowość (%)	Wiek badanych	Metoda diagnostyczna
				grupy wiekowe	
Chiny		30935	1,49	Wszystkie grupy wiekowe	SR/D
Chiny, Tajwan	2000-2006	5864	0,19	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Chiny, Tajwan	2006	23000000	0,24	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Chorwacja	1987	6711	1,21	>18	D
Dania	1978	3892	3,73	16-99	SR
Dania, Wyspy Owcze	1947-1948	10984	2,84	Wszystkie grupy wiekowe	D
Egipt	1994-1996	8008	0,19	Wszystkie grupy wiekowe	D
Francja	2005	6887	5,17	≥15	SR
Hiszpania	1998	12938	1,43	Wszystkie grupy wiekowe	SR
Hiszpania	2013	12711	2,31	Wszystkie grupy wiekowe	SR
Japonia	2010-2011	128000000	0,44	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Jugosławia	1979-1981	190	1,58		PH
Niemcy	2003	2238000	2,0	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Niemcy	2004-2009	90880	2,03	16-70	PH/D
Niemcy	2001-2005	48665	2,10	16-70	D
Niemcy	2005	1344071	2,53	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Norwegia	1991	442	1,1	Wszystkie grupy wiekowe	D
Norwegia	1991	2508	1,4	Wszystkie grupy wiekowe	D
Norwegia	1985	10576	1,41	Wszystkie grupy wiekowe	SR
Norwegia	1998	8045	4,2	19-31	SR

Kraj	Rok badania	Liczebność próby	Chorobowość (%)	Wiek badanych	Metoda diagnostyczna
Norwegia	1979-1980	14667	4,82	20-54	SR
Norwegia	2000-2001	18747	6,1	30-75	SR
Norwegia	2008	10302	11,43	20-79	SR
Polska	2005-2009	2161832	1,45	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Portugalia	1994	1037	1,9	Wszystkie grupy wiekowe	SR
Sri Lanka	1997	1806	0,44	Wszystkie grupy wiekowe	PH
Szwecja	2001-2007	-	1,35	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Szwecja	1998-2010	-	1,95	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Szwecja	2004-2005	4875	3,9	18-84	SR
Tanzania	1994	1114	0,09	Wszystkie grupy wiekowe	PH/D
Tunezja	-	5778	0,57	Wszystkie grupy wiekowe	D
UK	2002-2003	789335	0,8	Wszystkie grupy wiekowe	PH
UK	1999	252538	0,73	Wszystkie grupy wiekowe	PH
UK	-	58257	1,3	18-64	PH
UK	1987-2002	7533475	1,52	Wszystkie grupy wiekowe	PH
UK	-	4390	1,71	Wszystkie grupy wiekowe	SR/PH
UK	2009	7520293	1,87	Wszystkie grupy wiekowe	PH
UK	-	29348	2,6	Wszystkie grupy wiekowe	PH
USA	2011	799607	0,51-1,13 (śr. 0,82)	≥65	PH/D
USA	2001-2002	2619719	0,91	-	-
USA	2001-2002	2872333	1,06	-	-

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

Kraj	Rok badania	Liczebność próby	Chorobowość (%)	Wiek badanych	Metoda diagnostyczna
USA	1986-2010	51529	1,25 (M)	40-75	SR
USA	2001	2443	1,3	≥18	SR
USA	1998-2010	121701	1,32(K)	30-55	SR
USA	1991-2005	116686	1,37 (K)	25-42	SR
USA	1971-1974	20749	1,43	1-74	D
USA	2001	27220	2,21	≥18	SR
USA	2001	21921	2,5	≥18	SR
USA	1991-2005	84039	2,58 (K)	41-58	SR/PH
USA	2003-2006,2009-2010	10676	3,1	20-59	PH/D
USA	2003-2004	2984	3,15	20-59	SR/PH
USA	2009-2010	6216	3,2	20-59	SR
USA	2009	2573	5,1	Wszystkie grupy wiekowe	SR
Włochy	2006	4109	2,9	Wszystkie grupy wiekowe	SR
Włochy	2003	3660	3,10	≥45	SR
Średnia				2,18	

PH – (ang. *physician diagnosed*), diagnoza lekarza; D – (ang. *dermatologist diagnosed*), diagnoza dermatologa, SR – (ang. *self reported*), zgłoszenie pacjenta

12.3 Oszacowanie populacji docelowej na podstawie liczby osób korzystających z poradni dermatologicznej

Należy podkreślić, że analizowane interwencje są lekami na receptę wydawanymi z przepisu lekarza. Wskazane w ChPL produktu *Salbetan*[®] leczenie łuszczycy najczęściej prowadzone jest przez lekarzy dermatologów, co potwierdzają dane przedstawione w analizie NFZ [55]. Analiza NFZ wskazuje ponadto, że w skali całego kraju ponad 79,6% pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych wymagało w ciągu roku jednej lub maksymalnie dwóch porad (z jednej wizyty korzystało aż 59,5% pacjentów) [55].

A zatem można stwierdzić, że oszacowania bazujące na liczbie osób korzystających z poradni dermatologicznej odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów korzystających z glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo.

W tym celu posłużono się danymi NFZ dotyczącymi liczby osób dorosłych korzystających z poradni dermatologicznej w latach 2013-2014.

Prognozę liczby osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce przeprowadzono na podstawie uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2013 r. (Uchwała Nr 5/2014/II) [90] oraz za IV kwartał 2014 r. (Uchwała Nr 4/2015/II) [89]. Mimo, że są już dostępne dane za 2015 r. nie wykorzystano ich do prognoz, gdyż uznano, że są to dane odstające (mocno zaniżone). Informację o tym zjawisku podaje również Prezes NFZ argumentując, że znaczny spadek liczby świadczeń, odnotowany w poradni okulistycznej i dermatologicznej w stosunku do drugiego półrocza 2014 roku, związany jest z wprowadzonym w bieżącym roku wymogiem posiadania skierowań do ww. poradni. Ponadto, mimo zakończenia okresu rozliczeniowego za II półrocze 2015, nie wszyscy świadczeniodawcy rozliczyli się w tym terminie.

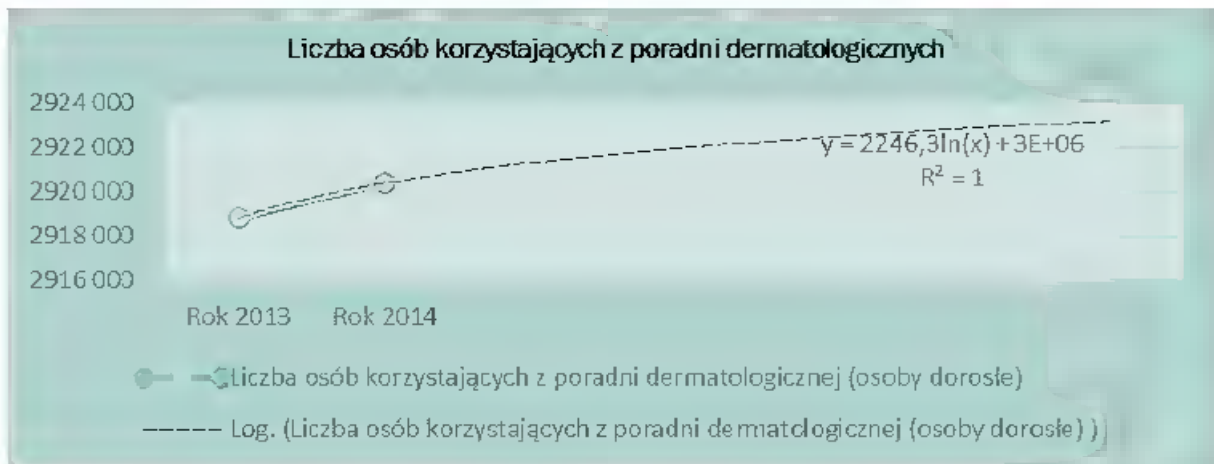
Tabela 21 Liczba osób korzystających w latach 2013-2014 z poradni dermatologicznej [89, 90]

Rok	Poradnie dermatologiczne (dane NFZ)				
	Kod	Nazwa	Liczba porad	Kod	Liczba osób
2014	1200	Poradnia dermatologiczna	6033767	4.4	2 919 403
	1200	Poradnia dermatologiczna	1862	8.4	984
Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w roku 2014					2 920 387
2013	1200	Poradnia dermatologiczna	6050236	4.4	2 917 854
	1200	Poradnia dermatologiczna	1800	8.4	976
Łącznie liczba osób korzystających z poradni dermatologicznej w roku 2013					2 918 830

Następnie przeprowadzono prognozę osób korzystających z poradni dermatologicznej na kolejne lata (2017-2020) na podstawie odpowiedniej linii trendu. Odrzucono mało realne prognozy zakładające znaczący wzrost lub spadek liczebności osób korzystających z poradni dermatologicznej.

Jako krzywą prognostyczną wybrano logarytmiczną linię trendu, która zapewnia zachowanie stabilności liczby osób w sytuacji cechującej niepewności odnośnie długofalowych szacowań.

Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy BIA (plik *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsm*, arkusz „Populacja_zgodna ze wskazaniem”).



Wykres 1 Liczba osób dorosłych korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce

Historyczne dane NFZ wskazują na wzrost liczby pacjentów korzystających z poradni dermatologicznych w latach 2013-2014, a tym samym wzrost liczby osób z wszelakimi schorzeniami dermatologicznymi.

Tabela 22 Prognozowana liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce [89, 90]

Parametr	Liczba osób - historyczne dane NFZ [89, 90]		Prognoza liczby osób na kolejne lata					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych	2 935 935	2 937 249	2 435 165	2 921 944	2 922 445	2 922 855	2 923 201	2 923 501

A zatem, liczba osób z wszelakimi schorzeniami dermatologicznymi w Polsce w latach 2013-2014 wynosiła 2 935 935–2 937 249 pacjentów i wzrosła do wartości 2 923 501 (w roku 2020).

Częstość występowania łuszczycy oszacowano korzystając z opublikowanej analizy Narodowego Funduszu Zdrowia dot. częstości korzystania przez pacjentów z poradni specjalistycznych, ze szczególnym uwzględnieniem poradni, do których pacjent może udać się bez skierowania [55].

W powyższej publikacji przedstawiono m.in. dane dotyczące częstości postawienia rozpoznania takich stanów zapalnych skóry jak: inne zapalenia skóry (2011 r.: 5,77%; 2010 r.: 6,67%), alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (2011 r.: 4,20%; 2010 r.: 4,99%) oraz łuszczycy (2012 r.: 3,40%; 2011 r.: 3,95%; 2010 r.: 4,24%) – średnio 3,86%. Następnie skalkulowaną liczbę osób w Polsce z łuszczycą skorygowano o odsetek występowania łuszczycy zwyczajnej i łuszczycy skóry głowy. Tak oszacowana wielkość populacji

wyniosła 51 631 pacjentów (2017 r.) do 51 650 pacjentów (2020 r.) i jest zbliżona do liczby pacjentów oszacowanej na podstawie sprzedanych opakowań produktów znajdujących się w grupie limitowej 56.0 oraz 18.3 - 41 152 (03.2017-02.2018) do 43 205 (03.2019-02.2020).

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby dorosłych z łuszczycą owłosionej skóry głowy na podstawie liczby udzielanych porad dermatologicznych oraz danych NFZ.

Tabela 23 Kalkulacja populacji docelowej

Parametr		2017	2018	2019	2020	Źródła danych
Liczba osób dorosłych korzystających z poradni dermatologicznej w Polsce		2 922 445	2 922 855	2 923 201	2 923 501	NFZ (89, 90) Kalkulacja [^]
Odsetek pacjentów z postawionym rozpoznaniem łuszczyca (L40) zgłaszających się do poradni dermatologicznej		Średnia wartość: 3,86% (3,40%, 3,95%, 4,24%)				NFZ (55)
Liczba osób dorosłych w Polsce z łuszczycą	średnia	112 904	112 920	112 933	112 945	Kalkulacja [^]
	min	99 363	99 377	99 389	99 399	
	max	123 912	123 929	123 944	123 956	
Odsetek pacjentów z łuszczycą zwyczajną i łuszczycą owłosionej skóry głowy		85%; 53,8%				(51, 52, 84, 78, 66, 95, 60)
Liczba osób dorosłych w Polsce z łuszczycą owłosionej skóry głowy	średnia	51 631	51 638	51 644	51 650	Kalkulacja [^]
	min	23 311	23 314	23 317	23 319	
	max	84 260	84 272	84 282	84 290	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Salbetan.xlsm*, arkusz „Populacja_zgodna ze wskazaniem”)

13 Spis tabel

Tabela 1 Skala PSSI - Psoriasis Scalp Severity Index [87]	10
Tabela 2 Różnicowanie łuszczycy i toczkowego zapalenia skóry [42]	12
Tabela 3 Leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy - wytyczne PTD	17
Tabela 4 Zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy	17
Tabela 5 Kortykosteroidy do stosowania na skórę refundowane w Polsce [62].....	20
Tabela 6 Polskie dane epidemiologiczne - łuszczycą	25
Tabela 7 Kalkulacja populacji pacjentów z łuszczycą	25
Tabela 8 Kalkulacja populacji docelowej	29
Tabela 9 Oceniana interwencja Salbetan® [17].....	34
Tabela 10 Rekomendacje refundacyjne w innych krajach (betametazon/kwas salicylowy).....	35
Tabela 11 Decyzje refundacyjne w innych krajach (betametazon/kwas salicylowy).....	37
Tabela 12 Opublikowane stanowisko eksperckie dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy [60, 4]	39
Tabela 13 Omówienie wyboru komparatorów	40
Tabela 14 Zdarzenia niepożądane	43
Tabela 15 Zdarzenia niepożądane	44
Tabela 16 Podsumowanie w schemacie PICO(S)	49
Tabela 17 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych CDA [65].....	51
Tabela 18 Poziom rekomendacji wg wytycznych SIGN 2010 [21]	51
Tabela 19 Zapadalność na łuszczycę [45].....	53
Tabela 20 Chorobowość łuszczycy [45]	53
Tabela 21 Liczba osób korzystających w latach 2013-2014 z poradni dermatologicznej [89, 90]	57
Tabela 22 Prognozowana liczba osób korzystających z poradni dermatologicznych w Polsce [89, 90]	58
Tabela 23 Kalkulacja populacji docelowej.....	59

14 Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) www.aotm.gov.pl
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Agenzia Italiana del Farmaco (Włochy): <http://www.agenziafarmaco.it/> [data dostępu: 28.08.2017].
4. Analiza weryfikacyjna: Nr: AOTM-OT-4350-7/2014 dla: Wniosku o objęcie refundacją leku Daivobet® (kalcypotriol + betametazon), żel we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.
5. AOTMiT 18/2015. Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.
6. AOTMiT 79/2015. Rekomendacja nr 79/2015 z dnia 5 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
7. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). <http://www.awmsg.org/> [data dostępu: 28.08.2017].
8. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska), <http://www.bil.aptek.pl/> [data dostępu 23.09.2016].
9. Borzęcki A., Dudra-Jastrzębska M., Sajdak-Wojtaluk A., Epidemiologia łuszczycy w rejonie województwa lubelskiego w latach 2005-2009. Dermatologia Kliniczna 2012, 14 (4): 149-153 ISSN 1730-7201
10. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <http://www.cadth.ca/> [data dostępu: 28.08.2017].
11. Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 2016, Vol. 20(5) 375-431.
12. CBIP, Belgia. Ieki refundowane; <http://www.cbip.be/fr/chapters> [data dostępu: 28.08.2017].
13. Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, Korman NJ, Young M, Bebo BF Jr, Kalb RE, Hsu S. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol. 2009 Jun;60(6):962-71.
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Daivobet® żel
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dermovate®, płyn
16. Charakterystyka produktu leczniczego Diprosalic® w postaci roztworu na skórę.
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Salbetan®
18. Committee for medicinal products for human use (CHMP) dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf
19. Czuwara J., Opieka nad skórą łuszcycową, w: Zeszyty Naukowe (Wyższa Szkoła Przedsiębiorczości w Warszawie) Tom 1 (1) 2014, Warszawa 2014.
20. Danish Medicines Agency (Dania): <http://www.dkma.dk/>
21. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), October 2010.
22. Duda-Zalewska A., Gołabek A., Dieta w wybranych chorobach skóry, w: Zeszyty Naukowe (Wyższa Szkoła Przedsiębiorczości w Warszawie) Tom 1 (1) 2014, Warszawa 2014
23. Fredriksson T. A clinical comparison of 3 corticosteroid alcoholic solutions in the treatment of psoriasis of the scalp. Pharmatherapeutica 1976;1(4):252-6. Czarnecka-Operacz M. i wsp., Itching sensation in psoriatic patients and its relations to body mass index and IL-17 and IL-31 concentration, Postępowanie Dermatologiczne 2015; XXXII (6): 426-430

24. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-fata-2014-2050-opracowana-2014-r-1.5.html>
25. Grochowicz M., Pakla-Misiur A., Narbutt J., *Przegl Dermatol* 2016, 103: 153-161
26. Haddican M., Managing Scalp Psoriasis, *The dermatologist*, vol 20; 8; August 2012 <http://www.the-dermatologist.com/content/managing-scalp-psoriasis>
27. HAS (Haute Autorite de Sante) <http://www.has-sante.fr/> [data dostępu: 28.08.2017].
28. Hawro T., Zalewska A., Jakość życia i stygmatyzacja a nasilenie zmian skórnych i świada u osób chorych na łuszczycę, w: T. Rzepa, J. Szepietowski i R. Śaba (red.), *Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry* (s. 42-51). Wrocław: Wydawnictwo Cornetis.
29. Higgins E., Alcohol, smoking and psoriasis, *Clinical and Experimental Dermatology*, 25 s. 107-110.
30. 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.
31. Hrehorów E., Reich A., Szepietowski J., Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świada, stresu i objawów depresyjnych, *Dermatologia Kliniczna* 2007, 9 (1): 19-23
32. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2012 - maj 2017): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali>
33. IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) <http://www.irf.dk/en/> [data dostępu: 28.08.2017].
34. Jabłońska S., Majewski S., *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005, rozdział: 12 s. 205-219.
35. 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.
36. Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Warszawa 2016; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/019/AW/19_AW_4350_4_Enstilar_calcioptriolum_beta_methasonum_BIA.pdf
37. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, Tan J, Nordin P, Segaeert 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.
38. Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii (w tym Kaszuba Andrzej, Krajowy Konsultant w Dziedzinie Dermatologii i Wenerologii). Jaka jest przyszłość pacjentów chorych na łuszczycę w Polsce? http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/umbrella/01plik_kaszuba.pdf.
39. Łoza K. Poradnik chorego na łuszczycę. Lublin 2009. http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/poradnik/poradnik_2009.pdf.
40. Łuczowska M., Żaba R., *Łuszczycyca*, *Prze Lek* 2005, 7:38-49
41. *Łuszczycowe zapalenie stawów W: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012. S. 1859
42. Maj M., *Łuszczycyca owłosionej skóry głowy (scalp psoriasis)*, dostęp: http://aesthetica.com.pl/clients/25/files/files/AE_16_60-64.pdf
43. Medical Product Database (Kela, Finlandia): <http://asiointi.kela.fi/> [data dostępu: 28.08.2017].
44. Menter A., MD, Chair, Korman N. J., Elmets C. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:643-59.
45. Michalek I.M., Loring B., John S.M., A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):205-212. doi: 10.1111/jdv.13854. Epub 2016 Aug 30.
46. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/> [data dostępu: 28.08.2017].
47. 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

48. Narbutt J., Jak ocenić nasilenie łuszczycy plackowatej? w: Tak, leczyć łuszczycę, Poradnik dla pacjenta, pod red. J. Narbutta, http://luszczyca24.pl/pliki/25/open/Poradnik_Luszczyca.pdf
49. Narbutt J., Tak, leczyć łuszczycę, Poradnik dla pacjenta, dostęp: http://luszczyca24.pl/pliki/25/open/Poradnik_Luszczyca.pdf
50. Nast A. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. JDDG; 2012 • 10 (Suppl. 2): S1-S95.
51. National Health Service Drug Tariff for England and Wales/Anglia/Walia; [http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00371022-DD/DD00370381/Part VIII products D](http://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00371022-DD/DD00370381/Part%20VIII%20products%20D)
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/chapter/Introduction>
53. Neneman Anna, Adamski Zygmunt. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 447-453.
54. Neneman Anna. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. Uniwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Wydział Nauk O Zdrowiu. Poznań 2011.
55. NFZ. Analiza częstości korzystania przez pacjentów z poradni specjalistycznych, ze szczególnym uwzględnieniem poradni, do których pacjent może udać się bez skierowania. http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/349/2/1/2013_08_22_aos_analiza.pdf.
56. NHS. Guidelines for the Management of Psoriasis in Primary Care. Version 1 - May 2017 dostęp: <http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/guidelines/LMMG-Psoriasis-guideline-FOR-WEBSITE.pdf> data:13.09.2017.
57. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/> (data dostępu: 28.08.2017).
58. NICE Guidance. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103/chapter/2-Clinical-need-and-practice>
59. Nockowski P. Łuszczyca - charakterystyka choroby, możliwości leczenia; dostęp: <http://www.luszczyca.wroclaw.pl/publikacje.html>
- ██████████ NUEVO HTA. Opinię eksperta medycznego wykorzystaną w analizie uzyskana drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: ██████████
61. NUEVOHTA. Analiza ekonomiczna betametazonu 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).
62. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017.87).
63. Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/> (data dostępu: 28.08.2017).
64. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trüeb RM. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Dec;23(12):1435-44.
65. Papp K. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. 1st Edition, June 2009.
66. Pariser D., Schenkel B., Carter C., et al., A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. J Dermatolog Treat, 2016; 27(1): 19-26
67. 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
68. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> (data dostępu: 28.08.2017).
69. PHARMAC (Nowa Zelandia): <http://www.pharmac.govt.nz/> (data dostępu: 28.08.2017).
70. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) <http://www.pbs.gov.au/> (data dostępu: 28.08.2017).
71. Poradnik dla chorego na łuszczycę, 2013, <http://paktwluszczycy.pl/wszystko-o-luszczyce/ebook/>
72. Psoriasis Assessment and management of psoriasis. NCGC National Clinical Guideline Centre. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. October 2012.

73. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) <https://www.pharmac.govt.nz/about/committees/ptac/> [data dostępu: 28.08.2017].
74. Recommendations for the initial management of psoriasis. British Association of Dermatologists & Primary Care Dermatology Society. Volume 39, October 2009.
75. Rekomendacja HAS – Diprosalic, 2013
76. Rekomendacja nr 130/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Daivobet, żel, 30 g; Daivobet, żel, 60 g, we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy
77. Rekomendacja Prezesa AOTMiT, Produkt Leczniczy – Enstilar; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/019/REK/RP_Enstilar_26_2017.pdf
78. Romańska-Gocka K., Farmakoterapia łuszczycy, Terapia i leki, 2009, tom 65, nr 9, s. 647-654.
79. 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.
80. Samoliński B., Raciborski F., Gołąb J., Konstruktywni. Zdrowie aktywności i zdolność do pracy. Warszawa 2015, dostęp: <http://www.konstruktywni.org.pl/uploads/media/ogolnyraport-konstruktywni-2015-dop.pdf>
81. SMC (Scottish Medicines Consortium) <https://www.scottishmedicines.org.uk/> [data dostępu: 28.08.2017].
82. Strona Ministerstwa Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze>
83. SUKL (Statní Ústav pro kontrolu léčiv) (Czechy) http://www.sukl.sk/en/pharmacopoeia/scope-of-activities?page_id=3994
84. Szczerkowska-Dobosz A., Stawczyk M., Sobjanek M. The age of onset of psoriasis and the relationship to clinical presentation of psoriasis: study of 404 patients from northern Poland. International Journal of Dermatology 2014, 53, e367–e388.
85. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. Przegł Dermatol 2014; 101: 455–472.
86. Szepietowski J. i wsp. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego, Przegł Dermatologiczny, 2012/2 s. 83-95.
87. Thaci D., Daiber W., Boehncke WH. et al. Calcipotriol solution for the treatment of scalp psoriasis: evaluation of efficacy, safety and acceptance in 3,396 patients. Dermatology, 2001; 203: 153-156
88. TLV/Szwecja, leki refundowane; <https://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> [data dostępu: 28.08.2017].
89. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.
90. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.
91. 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.
92. 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
93. Wielowieyska-Szybińska D., Wojas-Pelc A., Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej, Postępy Dermatologii i Alergologii, 2012, XXIX, 2;123-127.
94. Władysław M., Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie – ocena kosztów pośrednich w Polsce, Kraków 2014, dostęp: http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne%20mediowane%20imm_ocena%20koszt%C3%B3w%20po%C5%9Brednich.pdf

-
95. Wozel G, Klein E, Mrowietz U, Reich K, Sebastian M, Streit V. Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Jan;9(1):70-4.
 96. Zaleska A, Szepietowski J, Smok E. Leczenie miejscowe łuszczycy: analiza najczęściej stosowanych leków i preferencji pacjentów w wyborze podłoża preparatów. *Dermatologia Kliniczna* 2002, 4 (1-4): 29-37.
 97. Zawirska A., Kubisiak-Michańska A., Adamski Z., Zastosowanie propionianu kolbetazolu w leczeniu łuszczycy głowy owłosionej – doświadczenia własne, *Przeg Dermatol* 2010, 97:48-52
 98. Zorginstituut Nederland; leki refundowane: <https://www.medicijnkosten.nl/> [data dostępu: 28.08.2017].