



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Salbetan (dipropionian betametazonu +
 kwas salicylowy)
we wskazaniu:
leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.5.2017

Data ukończenia: 30.01.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (SUN-FARM Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem SUN-FARM Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: SUN-FARM Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AAD	American Academy of Dermatology
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BET/SAL	dipropionian betametazonu + kwas salicylowy
BSA	powierzchnia zajętego ciała (body surface area)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDA	Canadian Dermatology Association
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	kwestionariusz do oceny wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia u pacjentów z chorobami dermatologicznymi (Dermatology Life Quality Index)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroid
GKS	glikokortykosteroid
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IGA	Investigator's Global Assessment

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym typem leczenia (intended-to-treat)
KAL/BET	kalcyptriol + dipropionian betametazonu
KLO	klobetazol
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PASI	wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (Psoriasis Area and Severity Index)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (Psoralen Ultra-Violet A)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC	Scottish Medicines Consortium
TC	Tuscany Consensus
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSS	Total Sign Score
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.1.3.	Wyniki analizy podstawowej	45
5.1.4.	Wyniki analizy progowej	46
5.1.5.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.2.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.2.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.2.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.2.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.2.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.3.	Komentarz Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	64
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	65
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	66
11.	Kluczowe informacje i wnioski	67
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	70
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	73
14.	Źródła.....	74
15.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 1.12.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1440.2017.5MC
PLR.4600.1441.2017.5MC

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Salbetan (Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum), roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g, butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku, 50 ml, kod EAN: 5909991254988,
 - Salbetan (Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum), roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g, butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku, 100 ml, kod EAN: 5909991254995,
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Salbetan, 50 ml, kod EAN: 5909991254988 –
 - Salbetan, 100 ml, kod EAN: 5909991254995 –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK X NIE
-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

Wnioskodawca

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 1.12.2017, znak PLR.4600.1440.2017.5MC (data wpływu do AOTMiT 1.12.2017) oraz pismem z dnia 1.12.2017, znak PLR.4600.1441.2017.5MC (data wpływu do AOTMiT 1.12.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Salbetan (Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum), roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g, butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku, 50 ml, kod EAN: 5909991254988,
- Salbetan (Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum), roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g, butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku, 100 ml, kod EAN: 5909991254995,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.12.2017, znak OT.4330.5.2017.BK.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.01.2018r. Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Salbetan stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, [REDACTED]
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Salbetan stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna dla leku Salbetan stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, [REDACTED]
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Salbetan stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, [REDACTED]
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Salbetan w odpowiedzi na pismo znak OT.4330.5.2017.BK.9, [REDACTED]

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Salbetan, roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g, butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku, 50 ml, kod EAN: 5909991254988, Salbetan, roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g, butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku, 100 ml, kod EAN: 5909991254995,
Kod ATC	D07XC01
Substancja czynna	Betametazon, kwas salicylowy
Wnioskowane wskazanie	Leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych
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.
Droga podania	Na zmienioną chorobowo skórę
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Betametazonu dipropionian jest bardzo silnym 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. Kwas salicylowy, stosowany miejscowo na skórę, działa złuszczeniowo i przeciwzapalnie, a także działa słabo przeciwbakteryjnie na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, patogenne drożdżaki, dermatofity i pleśnie. Działanie keratolityczne jest wynikiem bezpośredniego wpływu na międzykomórkowe struktury adhezyjne lub desmosomy, co przyspiesza proces złuszczenia i przez to ułatwia wchłanianie kortykosteroidu. Z klinicznego punktu widzenia, dodatek kwasu salicylowego skraca czas trwania leczenia, szczególnie w przypadkach występowania nadmiernego rogowacenia.

Źródło: ChPL Salbetan

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	24.12.2015, URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie łuszczycy (<i>psoriasis vulgaris</i>)
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd

Źródło: ChPL Salbetan

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Salbetan, ani inne złożone produkty lecznicze zawierające betametazon i kwas salicylowy, nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. We wskazaniu pokrywającym się z wnioskowanym oceniano

produkty lecznicze Daivobet (2013 r., 2014 r.) i Enstilar (2017 r.), będące preparatami złożonymi zawierającymi kalcyptriol i betametazon – zarówno Rekomendacje Prezesa Agencji, jak i Stanowiska Rady Przejrzystości były pozytywne.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Salbetan, 50 ml, kod EAN: 5909991254988 – Salbetan, 100 ml, kod EAN: 5909991254995 –
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, tj. leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nd

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nd

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Salbetan jest węższe od wskazania rejestracyjnego. We wskazaniu refundacyjnym populację docelową ograniczono do dorosłych chorych z łuszczycą w obrębie owłosionej skóry głowy. Ograniczenie wynika z faktu, iż leki w postaci roztworów zalecane są w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Salbetan, będzie on dostępny w aptece na receptę w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, przy poziomie odpłatności 50%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Salbetan (betametazon + kwas salicylowy) refundacją będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. W aktualnym na dzień tworzenia niniejszej AWA Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.129) w katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” nie ma preparatów złożonych zawierających betametazon i kwas salicylowy. W związku z powyższym analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w odniesieniu do grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Klinicznie wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycy:

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

Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwykła (plackowata; ICD10: L40.0), występująca w ok. 80% przypadków.

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

Etiologia i patogeneza

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

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

Wysiew zmian łuszczycowych lub nasilenie przebiegu choroby prowokuje szereg czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Wśród czynników endogennych wyróżnia się infekcje (antygeny bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze), leki (pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, β -blokery, ACE-blokery, rzadko: niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancje biologicznie czynne – interferony czy interleukiny), czynniki psychogenne (stres psychiczny), czynniki endokrynne (hipokalcemia, wahania hormonalne w okresie ciąży lub menopauzy), dieta, alkohol, papierosy. Do czynników egzogennych należą: szeroko pojęty uraz zdrowej czy zmienionej już skóry, czynniki fizyczne (promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, zabiegi chirurgiczne, iniekcje, oparzenia, leczenie akupunkturą), czynniki chemiczne (oparzenia chemiczne, ekspozycja na substancje toksyczne, podrażnienia preparatami zewnętrznymi stosowanymi w terapii), czy dermatozy zapalne (ospa wietrzna, półpasiec, trądzik różowaty, odczyny powstałe w wyniku testów skórnych czy płatkowych).

Rozpoznanie choroby

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

Biorąc pod uwagę, że u części pacjentów z łuszczycą plackowatą w przebiegu choroby obserwuje się rozwój łuszczycowego zapalenia stawów – łuszczycy stawowej (ŁZS), a także dane świadczące o tym, że problemy

stawowe są w tej grupie chorych nierzadko błędnie diagnozowane, zaleca się ocenę wszystkich pacjentów z łuszczycą zwykłą przynajmniej raz w roku pod kątem ewentualnego wystąpienia ŁZS.

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

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

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

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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

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

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

Skóra głowy często stanowi pierwszą lokalizację zmian łuszczycowych. Kliniczne objawy łuszczycy w obrębie skóry głowy są bardzo zmienne – od niewielkiego, ledwo dostrzegalnego złuszczenia do nasilonej hiperkeratozy. Choroba przyjmuje postać zgrubiałych placków, dokładnie odgraniczonych od skóry zdrowej lub rozlanych na czoło i skórę za uszami. Zajęcie owłosionej skóry głowy przez łuszczycę sięga 50-80% wszystkich chorych na łuszczycę.

Łuszczycą ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nawroty choroby często występują jesienią i wiosną, co można wyjaśnić prowokującym działaniem infekcji dróg oddechowych i zmniejszeniem nasłonecznienia w tym okresie. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczycy są nieprzewidywalne.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Podawana w piśmiennictwie częstość występowania łuszczycy przyjmuje bardzo różne wartości, które mogą być wynikiem różnic metodologicznych, ale także uwarunkowań genetycznych, demograficznych i środowiskowych danych populacji. W Wielkiej Brytanii, Skandynawii i Europie Zachodniej częstość występowania łuszczycy ocenia się na ok. 1-2 %.

Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: między 16 a 22 oraz między 57 a 60 rokiem życia.

Aktualne postępowanie medyczne

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

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

W leczeniu owłosionej skóry głowy zaleca się stosowanie wyżej wymienionych preparatów w postaci żeli, płynów, pianek, szamponów.

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

Szczegółowe zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego omówiono w rozdziale 3.4.1

Tabela 5. Najczęściej stosowane metody leczenia miejscowego w łuszczycy plackowatej (na podstawie PTD 2012 i Szepietowski 2011)

Metoda leczenia	Zalety	Ograniczenia
Cygnolina	<ul style="list-style-type: none"> Dobra skuteczność terapii Możliwość aplikowania na duże obszary ciała Niski koszt leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Duże ryzyko podrażnień skóry Złe właściwości kosmetyczne (nieprzyjemny zapach, brudzenie odzieży, przebarwienie skóry)
Dziegiecie	<ul style="list-style-type: none"> Dość dobra skuteczność terapii Możliwość aplikowania na duże obszary ciała Niski koszt leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Możliwe działanie kancerogenne Złe właściwości kosmetyczne (nieprzyjemny zapach, brudzenie odzieży) Słaba dostępność leczenia
Kwas salicylowy	<ul style="list-style-type: none"> Niski koszt leczenia Możliwość szybkiego usunięcia łuski 	<ul style="list-style-type: none"> Słaba skuteczność w monoterapii (skuteczny jedynie w połączeniu z innymi metodami leczenia) Możliwość zatrucia przy aplikacji na duże powierzchnie ciała
Kortykosteroidy miejscowe	<ul style="list-style-type: none"> Szybki początek działania Dobre własności kosmetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko miejscowych działań niepożądanych (atrofia skóry) Brak długotrwałego efektu leczniczego Zjawisko tachyfilaksji
Retinoidy (tazaroten)	<ul style="list-style-type: none"> Dobre własności kosmetyczne Potwierdzona skuteczność terapii 	<ul style="list-style-type: none"> Umiarkowana skuteczność terapii Stosunkowo wysoki koszt terapii Możliwość aplikacji leku na max 20% powierzchni skóry Ryzyko podrażnień skóry
Pochodne witaminy D (kalcypotriol, takalcytol)	<ul style="list-style-type: none"> Dobra skuteczność terapii Dobra tolerancja leczenia Dobre własności kosmetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Stosunkowo wysoki koszt terapii Późny początek działania (zwykle po 6-8 tygodniach) Możliwość aplikacji leku na maks. 30% powierzchni skóry Lek nie jest zarejestrowany do stosowania poniżej 18. r.ż.
Preparat złożony: kalcypotriol/dipropionian betametazonu	<ul style="list-style-type: none"> Wysoka skuteczność terapii Szybki początek działania Dobra tolerancja leczenia Dobre własności kosmetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Stosunkowo wysoki koszt terapii Możliwość aplikacji leku na max. 30% powierzchni skóry Lek nie jest zarejestrowany do stosowania poniżej 18. r.ż.
Inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus, takrolimus)	<ul style="list-style-type: none"> Dobre własności kosmetyczne Lek zarejestrowany do stosowania od 2. r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność udowodniona jedynie w niektórych odmianach łuszczycy plackowatej (łuszczycy twarzy, łuszczycy odwróconej) Stosunkowo wysoki koszt terapii Możliwość podrażnień na początku terapii

Źródła: AWA Enstilar nr: OT.4350.4.2017, Jabłońska 2005, PTD 2012, Łuczowska 2005, Langner 2003, Nedoszytko 2008, Feldman 2005, DDG 2011a, CDA 2009, Zawirska 2010, FMSD 2005, NICE 2012, Szepietowski 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (pismo z dn. 19 grudnia 2017 r., znak: DGL.036.3.2018 2018.4051.MB) w latach: 2014, 2015, 2016, 2017 odnotowano odpowiednio 67 823, 68 237, 66 634, 56 518 pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: L40.0.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej					
NFZ	Lata	2014	2015	2016	2017

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. ż. wg rozpoznania ICD-10: L40.0 (łuszczyca pospolita)	67 823	68 237	66 346	56 518

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Katedra i Klin ka Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu	
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 700 tys.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 35 tys.
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 35 tys.
Prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii Oddział Kliniczny Kliniki Dermatologii, UJ CM	
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 700 tys.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 20 tys.
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 70%
Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka Prezes Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Kierownik Kliniki Dermatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny	
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 100 000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1000
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	5-10%
Prof. dr hab. n.med. Joanna Narbutt Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM	
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Na łuszczycę choruje około 2% populacji; można więc szacować, że około 600-700 tys. Polaków cierpi na łuszczycę, o różnym nasileniu zmian chorobowych</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Podaje się, że zapadalność na łuszczycę wynosi około 100,5/100 tys. ludności</i>
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>Miejscowy kortykosteroid w połączeniu z kwasem salicylowym w roztworze stosuje się w leczeniu miejscowym zmian w obrębie skóry owłosionej głowy; problem dotyczy głównie pacjentów z postacią łagodną łuszczycy, nie wymagających leczenia ogólnego, co stanowi około 70-80% całej populacji chorych na łuszczycę; w niektórych przypadkach łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, leczonej ogólnie, również terapię wspomagają ocenianym preparatem</i>

Z przedstawionych opinii ekspertów klinicznych wynika, że na łuszczycę choruje w Polsce ok. 100 tys. – 700 000 tys. osób, z czego ok. 5% – 80% mogłoby stosować wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją. Szacunki ekspertów są bardzo rozbieżne i zdecydowanie wyższe niż dane udostępnione przez NFZ. Wynika to

najprawdopodobniej z wnioskowanego wskazania, czyli leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy, bez wskazania na konkretny typ łuszczycy.

W kontekście otrzymanych od NFZ danych należy stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie ok. 44 000 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego wydaje się być właściwa. Jej niższa wartość wynika prawdopodobnie z ograniczenia populacji chorych z rozpoznaniem L40.0 do populacji chorych ze zmianami w obrębie owłosionej skóry głowy.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
 - <http://www.ptderm.pl/>
 - <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>
 - <http://www.bad.org.uk/>
 - <https://ifpa-pso.com/>
 - <https://www.psoriasis.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.01.2018 r. Wykorzystano słowa kluczowe: psoriasis, scalp psoriasis, łuszczycyca.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych, dotyczących postępowania terapeutycznego w łuszczycy owłosionej skóry głowy: polskie wytyczne PTD 2012, brytyjskie NICE 2012, włoskie TC 2017, Zespołu francuskich ekspertów 2012, niemieckie DDG 2011, szkockie SIGN 2010, amerykańskie AAD 2009, kanadyjskie CDA 2009, Zespołu europejskich ekspertów 2009.

W leczeniu miejscowym łagodnej do umiarkowanej łuszczycy owłosionej skóry głowy większość odnalezionych wytycznych zaleca stosowanie w pierwszej kolejności glikokortykosteroidów lub glikokortykosteroidów w połączeniu z pochodnymi witaminy D3. Oprócz tego zaleca się stosowanie pochodnych witaminy D3 w monoterapii, emolientów, preparatów keratolitycznych, cygnoliny. Preparat złożony, zawierający kwas salicylowy i glikokortykosteroid jest wymieniany jedynie w wytycznych amerykańskich AAD 2009, jako jedna z opcji leczenia (siła rekomendacji i poziom dowodów B II). W wytycznych NICE 2012 w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii silnym glikokortykosteroidem zaleca się zastosowanie glikokortykosteroidu w innej postaci i/lub leków keratolitycznych zawierających kwas salicylowy. Żadne rekomendacje nie wymieniają wśród opcji leczenia preparatu złożonego składającego się z betametazonu i kwasu salicylowego, natomiast betametazon stosowany w monoterapii jest rekomendowany w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy tylko w wytycznych kanadyjskich (CDA 2009). Z kolei kwas salicylowy wymieniany jest w większości zaleceń jako preparat, mający na celu redukcję łuski przed zastosowaniem glikokortykosteroidów. Większość zaleceń nie określa czasu stosowania rekomendowanych terapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2012 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p>	<p><u>Łuszczyca skóry owłosionej głowy</u></p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne witaminy D3 w połączeniu z GKS na podłożu żelowym, • GKS miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dziegieć w postaci szamponów, • pochodne wit. D3 w monoterapii, • spirytus cygnolinowy <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>TC 2017 (Włochy)</p> <p><u>Konflikt interesów: zadeklarowano konflikt interesów, w publikacji zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów wszystkich autorów</u></p>	<p><u>W leczeniu miejscowym łuszczyca owłosionej skóry głowy zastosowanie mają:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy (raz dziennie); mogą być stosowane w połączeniu z kwasem salicylowym, dziegieciem i analogami witaminy D • analogi witaminy D (kalcytriol, kalcypotriol, takalcytol) • preparat złożony z kalcypotriolu i betametazonu w żelu • emolienty i keratolityki • dziegieć i ditranol <p>Rekomenduje się stosowanie preparatów w postaci: pianek, płynów, żeli i szamponów</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>NICE 2012 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów: Zadeklarowano konflikt interesów – informacje o konflikcie interesów zawiera załącznik (Appendix B): https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/appendices-aq-pdf-188351536</u></p>	<p><u>Leczenie miejscowe łuszczyca owłosionej skóry głowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia inicjująca – silny GKS raz dziennie przez 4 tyg.; • jeżeli leczenie silnym GKS przez 4 tyg. nie przyniesie oczekiwanych rezultatów zaleca się stosować silny kortykosteroid w innej postaci: szamponu lub pianki i/lub leki keratolityczne zawierające kwas salicylowy, emolienty i oleje, usuwające przylegający zrogowaciały naskórek przed aplikacją GKS; • przy braku satysfakcjonujących efektów po kolejnych 4 tyg. leczenia – produkt złożony zawierający kalcypotriol i dipropionian betametazonu raz dziennie przez 4 tyg. lub witamina D/analogi witaminy D3 raz dziennie (wyłącznie u pacjentów, którzy nie mogą stosować GKS oraz w łagodnej i umiarkowanej postaci łuszczyca); • przy braku satysfakcjonujących efektów po kolejnych 8 tyg. leczenia witaminą D3 lub jej analogiem – bardzo silne GKS dwa razy dziennie przez 2 tygodnie lub dziegieć (smoła węglowa) raz/dwa razy dziennie. <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
<p>Zespół francuskich ekspertów 2012 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów, w publikacji zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów wszystkich autorów</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące miejscowego leczenia łuszczycy, zalecają by w I linii leczenia (z wyłączeniem łuszczycy zlokalizowanej na twarzy oraz fałdach skórnych) stosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy plackowata – na podstawie danych o skuteczności, <i>compliance</i> i kosztach, rekomendowana jest kombinacja analogu witaminy D oraz miejscowego kortykosteroidu (D); • łuszczycy owłosionej skóry głowy – na podstawie danych o skuteczności, <i>compliance</i> i kosztach, rekomendowana jest kombinacja analogu witaminy D oraz miejscowego kortykosteroidu lub miejscowy steroid w monoterapii (A) <p><i>Stopień zgodności ekspertów: 7,26/10</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> Rekomendacje oparte na stopniu zgodności 42 dermatologów, poparte dowodami z badań ocenionych według poniższej tabeli:</p> <table border="1" data-bbox="352 584 1449 875"> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 584 408 651">A</td> <td data-bbox="408 584 1449 651">Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 651 408 741">B</td> <td data-bbox="408 651 1449 741">Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 741 408 808">C</td> <td data-bbox="408 741 1449 808">Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 808 408 875">D</td> <td data-bbox="408 808 1449 875">Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</td> </tr> </tbody> </table>	A	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)	B	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1	C	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3	D	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów
A	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)								
B	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1								
C	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3								
D	Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów								
<p>DDG 2011 (Niemcy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>W leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy zastosowanie mają:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preparaty keratolityczne (kwas salicylowy w stężeniu 3-10% jest rekomendowany w krótkiej terapii inicjującej w celu redukcji łuski); • ditranol (jest rekomendowany w przypadkach opornych na leczenie lub w krótkotrwałej terapii podczas hospitalizacji); • miejscowe kortykosteroidy (rekomendowane w I linii leczenia z powodu wysokiej skuteczności i łatwego stosowania; początkowo mogą być aplikowane dwa razy dziennie, rekomendowane stosowanie raz dziennie); • analogi wit. D (rekomendowane w I linii leczenia z powodu wysokiej skuteczności i łatwego stosowania; mogą być stosowane długotrwale, do 12 miesięcy); • preparat złożony, składający się z kalcypotriolu i betametazonu w żelu jest rekomendowany do stosowania raz dziennie. <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
<p>SIGN 2010 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D3 jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy skóry głowy. <p><i>Poziom dowodów: 1+, 1-, siła rekomendacji: B</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy, dziegieć (smołę węglową), oleje jest rekomendowane przy znacznym nasileniu zmian chorobowych. <p><i>Poziom dowodów: brak informacji, siła rekomendacji: brak informacji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Miejscowe kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu są rekomendowane w leczeniu przypadków opornych na leczenie. <p><i>Poziom dowodów: brak informacji, siła rekomendacji: brak informacji</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="440 568 1362 1081"> <tr> <td>1++</td> <td>Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</td> </tr> <tr> <td>2-</td> <td>Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Opisy lub serie opisów przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Opinie ekspertów</td> </tr> </table> <p>Siła rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="440 1122 1362 1413"> <tr> <td>A</td> <td>Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Dane z poziomu 3 lub 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+</td> </tr> </table>	1++	Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu	1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu	1-	Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu	2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego	2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.	2-	Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego	3	Opisy lub serie opisów przypadków	4	Opinie ekspertów	A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników	B	Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+	C	Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++	D	Dane z poziomu 3 lub 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+
1++	Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu																								
1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu																								
1-	Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu																								
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego																								
2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.																								
2-	Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego																								
3	Opisy lub serie opisów przypadków																								
4	Opinie ekspertów																								
A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników																								
B	Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+																								
C	Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++																								
D	Dane z poziomu 3 lub 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+																								
<p>AAD 2009 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów, w publikacji zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów wszystkich autorów</p>	<p>Większość pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci łuszczycy może być leczona z wykorzystaniem terapii miejscowych. Znajdują one zastosowanie także jako terapia wspomagająca u pacjentów z rozległymi i opornymi na leczenie zmianami, leczonych światłem ultrafioletowym lub systemowo. Nie zaleca się stosowania terapii miejscowej w monoterapii u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi lub zmianami ograniczonymi ale opornymi na leczenie. Zastosowana terapia powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta, które zależą od umiejscowienia zmian chorobowych, rodzaju leczonej łuszczycy, charakteru zmian łuszczycowych (ich grubości, stopnia rumienia, ilości łusek) a także preferencji pacjenta.</p> <p>Łuszczycza owłosionej skóry głowy może być leczona z wykorzystaniem preparatów w postaci: płynów, pianek, szamponów, sprejów, olejów, żeli lub innych, z uwzględnieniem indywidualnych preferencji pacjenta odnośnie stosowanej postaci.</p> <table border="1" data-bbox="440 1682 1362 1975"> <thead> <tr> <th>Terapia miejscowa</th> <th>Uwagi</th> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bardzo silne kortykosteroidy</td> <td>mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>Silne kortykosteroidy</td> <td>czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg.</td> <td>B</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania</td> <td>zaleca się stopniową redukcję stosowania po uzyskaniu efektu</td> <td>A</td> <td>I</td> </tr> </tbody> </table>	Terapia miejscowa	Uwagi	Siła rekomendacji	Poziom dowodów	Bardzo silne kortykosteroidy	mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi	A	I	Silne kortykosteroidy	czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg.	B	II	Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania	zaleca się stopniową redukcję stosowania po uzyskaniu efektu	A	I								
Terapia miejscowa	Uwagi	Siła rekomendacji	Poziom dowodów																						
Bardzo silne kortykosteroidy	mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi	A	I																						
Silne kortykosteroidy	czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg.	B	II																						
Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania	zaleca się stopniową redukcję stosowania po uzyskaniu efektu	A	I																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	Kortykosteroidy o słabej sile działania	nie zaleca się przedłużania terapii bez nadzoru lekarza	A	I	
	Analogi witaminy D	mogą być stosowane w monoterapii 2 razy dziennie lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (w tym produkt złożony kalcypotriol-betametazon), co wiąże się z dodatkowymi efektami	A	I	
	Tazaroten	aplikacja – raz dziennie najlepsze zastosowanie – w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami	A	I	
	Takrolimus i pimekrolimus	do stosowania w off-label w łuszczycy zlokalizowanej na twarzy i fałdach skórnych	B	II	
	Ditranol (cygnolina)	do krótkotrwałej aplikacji (ang. <i>short contact treatment</i>) terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę tolerancji	C	III	
	Dziegieć (smoła węglowa)	-	B	II	
	Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego	Kombinacja miejscowych kortykosteroidów i kwasu salicylowego znajduje zastosowanie ze względu na zdolność kwasu salicylowego do potęgowania skuteczności kortykosteroidów poprzez zwiększanie penetracji. W celu uniknięcia toksyczności sterydowej kwas salicylowy należy dodawać do miejscowych kortykosteroidów o średniej sile działania (klasa 3-4).	B	II	
	Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D	-	A	I	
	Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu	-	A	I	
	Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego	-	B	II	
Siła rekomendacji:					
A	rekomendacja poparta spójnymi dowodami z dobrej jakości badań				
B	rekomendacja poparta niespójnymi dowodami lub dowodami z badań o ograniczonej jakości				
C	rekomendacja poparta wytycznymi, opiniami ekspertów lub opisami przypadków				
Poziom dowodu:					
I	dobrej jakości badania zorientowane na pacjenta				
II	badania o ograniczonej jakości zorientowane na pacjenta				
III	pozostałe dowody (wytyczne, opinie ekspertów, opisy przypadków)				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
<p>CDA 2009 Aktualizacja 2016 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów, w publikacji zamieszczono szczegółowe informacje o konfliktach interesów wszystkich autorów</p>	<p>W łagodnej i umiarkowanej łuszczycy owłosionej skóry głowy odpowiednimi terapiami miejscowymi są silne oraz bardzo silne kortykosteroidy i kalcypotriol. Rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> dipropionianu betametazonu (płyn), propionianu klobetazolu (roztwór lub spray), walerianianu betametazonu (roztwór lub pianka) – siła rekomendacji: A, poziom dowodów: 1++, 1+, 2- propionianu klobetazolu (szampon) – siła rekomendacji: A, poziom dowodów: 1++, 1+ amcynonidu (płyn) lub flucynonidu – siła rekomendacji: A; poziom dowodów: 1++, 1+ kalcypotriolu (roztwór) – siła rekomendacji: B, poziom dowodów: 1+ preparatu złożonego: kalcypotriol i dipropionian betametazonu (żel) – siła rekomendacji: A, poziom dowodów: 1++ <p>Poziom dowodów:</p> <table border="1" data-bbox="357 573 1281 1086"> <tr> <td>1++</td> <td>Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</td> </tr> <tr> <td>2-</td> <td>Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzykiem braku związku przyczynowo-skutkowego</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Opisy lub serie opisów przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Opinie ekspertów</td> </tr> </table> <p>Siła rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="357 1126 1281 1391"> <tr> <td>A</td> <td>Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Dane z poziomu 3 lub 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+</td> </tr> </table>	1++	Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu	1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu	1-	Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu	2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego	2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.	2-	Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzykiem braku związku przyczynowo-skutkowego	3	Opisy lub serie opisów przypadków	4	Opinie ekspertów	A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników	B	Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+	C	Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++	D	Dane z poziomu 3 lub 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+
1++	Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu																								
1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu																								
1-	Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu																								
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego																								
2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.																								
2-	Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzykiem braku związku przyczynowo-skutkowego																								
3	Opisy lub serie opisów przypadków																								
4	Opinie ekspertów																								
A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników																								
B	Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+																								
C	Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++																								
D	Dane z poziomu 3 lub 4; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+																								
<p>Zespół europejskich ekspertów 2009 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zamieszczono informację, że spotkanie ekspertów zorganizowała firma farmaceutyczna, a dwoje z autorów publikacji współpracowało z firmą jako konsultanci i badacze w badaniach klinicznych</p>	<p><u>Łagodna łuszczyca owłosionej skóry głowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rekomenduje się analogi wit. D i/lub kortykosteroidy, bardzo silne kortykosteroidy mogą nie być odpowiednie, preferowane są preparaty do krótkotrwałej aplikacji (np. szampony), właściwe są także roztwory, płyny, pianki, żele; po leczeniu inicjującym może być zastosowane leczenie okresowe lub ciągłe kortykosteroidami w postaci do krótkiego kontaktu; <p><u>Umiarkowana łuszczyca owłosionej skóry głowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przed właściwym leczeniem może być potrzebne usunięcie łuski za pomocą kwasu salicylowego; rekomenduje się analogi wit. D i/lub kortykosteroidy w postaci preparatów do krótkotrwałej aplikacji jako najbardziej odpowiednie; można rozważyć także kortykosteroidy w piance, żelu, kremie lub maści, a także fototerapię; po leczeniu inicjującym może być zastosowane leczenie okresowe lub ciągłe kortykosteroidami w postaci do krótkiego kontaktu; <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>																								

GKS – glikokortykosteroid, PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, TC – Tuscany Consensus, DDG – Deutsche Dermatologische Gesellschaft, SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, AAD – American Academy of Dermatology, CDA – Canadian Dermatology Association

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 4 opinie ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu	Prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii Oddział Kliniczny Kliniki Dermatologii, UJ CM	Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka Prezes Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Kierownik Kliniki Dermatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny	Prof. dr hab. n.med. Joanna Narbutt Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Diprosalic płyn</i> <i>Belosalic płyn</i> <i>Elocom płyn</i>	<i>Daivobet żel</i> <i>Belosalic płyn</i> <i>Maści i prep. recepturowe z mocznikiem i salicylem</i>	<i>Daivobet</i> <i>Diprosalic</i>	<i>Diprosalic, Belosalic</i> <i>Daivobet</i> <i>Clarelux, Dermovate</i> <i>Preparaty recepturowe z cygnoliną, siarką, kwasem salicylowym</i>
Technologia najtańsza	<i>Belosalic płyn</i>	<i>Belosalic płyn</i>	–	<i>Nie znam cen preparatów</i>
Technologia najskuteczniejsza	<i>Diprosalic płyn</i> <i>Belosalic płyn</i>	–	–	<i>Wszystkie ww. technologie wykazują wysoką skuteczność, indywidualną u danego pacjenta; na pewno preparaty gotowe zawierające kortykosteroid i kwas salicylowy cechują się wygodą i skutecznością.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Głównym problemem są zbyt małe opakowania i ich cena</i>	– <i>Trudności w aplikacji i zmywaniu preparatu</i> – <i>Duża nawrotowość zmian</i>	– <i>Cena</i> – <i>Podrażnienia skóry</i> – <i>Utrata skuteczności po dłuższym czasie stosowania</i> – <i>Non-responders</i>	<i>Okolo 70-80% chorych na łuszczycę zwyczajną ma zmiany na skórze owłosionej głowy, jeśli zmiany łuszczycowe nie przekraczają wskaźnika PASI>10 i BSA>10 to wymagają wyłącznie leczenia miejscowego, ewentualnie skojarzenia z fototerapią. Leczenie miejscowe jest czasochłonne dla pacjenta i nie zawsze przynosi odpowiedni efekt kliniczny; zazwyczaj po odstawieniu terapii dochodzi do nawrotu choroby, w różnym czasie, niekiedy krótkim</i>

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu	Prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii Oddział Kliniczny Kliniki Dermatologii, UJ CM	Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka Prezes Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Kierownik Kliniki Dermatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr Wł. Biegańskiego, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Zwiększenie dostępu do fototerapii, między innymi poprzez zmianę, na wyższą wycenę, procedury światłolecznictwa przez Narodowy Fundusz Zdrowia</i>	<i>Wprowadzenie refundowanych grzebieni UVB 311* oraz leczenia biologicznego przy zajęciu mniejszych powierzchni</i>	<i>Rozszerzenie możliwości terapeutycznych Obecnie b. ograniczona liczba leków refundowanych w tym wskazaniu</i>	<i>Bez wątpliwości objęcie refundacją miejscowego roztworu będącego połączeniem betametazonu i kwasu salicylowego, w szczególności w objętości 100 ml mogłoby poprawić sytuację ekonomiczną chorych, zwiększyłaby się dostępność</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Jak w punkcie 4 – za małe opakowania i wysoka ich cena</i>	–	<i>Nie ma</i>	<i>Zbyt długie stosowanie miejscowego preparatu sterydowego niesie za sobą potencjalne działania niepożądane; długość terapii określa ChPL, rekomendacje Towarzystw naukowych i indywidualnie lekarz prowadzący</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci z izolowanymi postaciami łuszczycy skóry głowy owłosionej, a także pacjenci z nawrotowym łojotokowym zapaleniem skóry. Preparat mógłby być także stosowany na zmiany chorobowe zlokalizowane na płytkach paznokciowych w przebiegu łuszczycy.</i>	<i>Pacjenci z łojotokowym zapaleniem skóry, stanem zapalnym z nasilonym złuszczeniem</i>	<i>Tak, osoby z izolowanym zajęciem skóry głowy</i>	<i>Wszyscy chorzy ze zmianami łuszczycowym na skórze owłosionej głowy – zarówno z postacią łagodną, jak i umiarkowaną do ciężkiej</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci z łuszczycą bez zmian na skórze głowy owłosionej</i>	<i>Pacjenci z łuszczycą bez towarzyszącej nasilonej komponenty i charakterze złuszczenia</i>	<i>Osoby wymagające leczenia ogólnego</i>	<i>Pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy, leczeni ogólnie, wprowadzeni w remisję kliniczną</i>

* wyrób medyczny

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2017.129), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: glikokortykosteroidy do stosowania na skórę (klobetazol, mometazon, flutykazon, hydrokortyzon) oraz kalcypotriol w połączeniu z betametazonem do stosowania na skórę.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania							
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	klobetazol	25 ml	8,32	8,74	8,85	50%	6,84
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml		50 ml	13,99	14,69	17,69	50%	10,05
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml		50 ml	14,04	14,74	17,69	50%	10,10
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml		50 ml	16,63	17,46	17,69	50%	12,82
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml (0,05%)		25 ml	6,48	6,80	8,85	50%	4,90
Dermovate, krem, 0.5 mg/g		25 g	8,32	8,74	8,85	50%	6,84
Cutivate, krem, 0.5 mg/g	flutykazon	15 g	8,64	9,07	5,31	50%	8,04
Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	mometazon	50 g	12,85	13,49	17,69	50%	8,85
55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania							
Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	hydrokortyzon	20 ml	4,62	4,85	5,93	50%	3,58
18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę							
Daivobet , żel, (50 µg+0,5 mg)/g	kalcypotriol + betametazon	1 but.po 30 g	72,36	75,98	84,03	30%	29,26
Daivobet , żel, (50 µg+0,5 mg)/g		1 but.po 60 g	144,72	151,96	168,06	30%	50,42

* wskazanie produktu leczniczego Laticort 0,1% na podstawie ChPL: leczenie łuszczycy zadawnionej; wskazania pozostałych produktów leczniczych na podstawie ChPL: leczenie łuszczycy

Zgodnie z wykazem surowców farmaceutycznych refundacji podlegają również leki recepturowe zawierające cygnolinę (ditranol). Zgodnie z danymi NFZ (pismo znak: DGL.036.3.2018 2018.4051.MB) w 2017 r. zrefundowano ponad 12 000 opakowań cygnoliny (ponad 28 000 g). Cena 1 g wyniosła od 1,70 zł do 452,92 zł w zależności od wielkości opakowania (dostępne są opakowania od 0,5 g do 25 g), natomiast średnia cena 1 g ważona liczbą sprzedanych opakowań wyniosła 57,02 zł. Podana cena jest ceną cygnoliny, natomiast w skład leku recepturowego wchodzi również inne surowce farmaceutyczne. Sam koszt cygnoliny jest również uzależniony od jej stężenia, najczęściej wynoszącego 0,5%-2%. Zatem rzeczywisty koszt leku recepturowego zawierającego cygnolinę jest trudny do oszacowania.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w 2017 roku największa liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD10: L40.0, stosowała produkty lecznicze Daivobet (26 840 osób) i Dermovate (13 728 osób). Leki recepturowe zawierające cygnolinę zrefundowano ogółem u 5 983 pacjentów.

Tabela 11. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym L40.0, u których zrefundowano produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu oraz liczba zrefundowanych opakowań w 2017 roku

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Liczba pacjentów	Liczba zrefundowanych opakowań
56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania				
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml	klobetazol	25 ml	2 595	4 574
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml		50 ml	849	1 498
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml		50 ml	180	306
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml		50 ml	9 783	26 353
Dermovate, roztwór na skórę, 0.5 mg/ml (0,05%)		25 ml	321	530
Dermovate, krem, 0.5 mg/g		25 g	bd	bd
Cutivate, krem, 0.5 mg/g	flutykazon	15 g	1 290	2 603
Momecutan Fettcreme, krem, 1 mg/g	mometazon	50 g	1 277	2 225

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Liczba pacjentów	Liczba zrefundowanych opakowań
55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania				
Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	hydrokortyzon	20 ml	1 606	5 328
18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę				
Daivobet , żel, (50 µg+0,5 mg)/g	kalcypotriol + betametazon	1 but.po 30 g	16 221	24 952
Daivobet , żel, (50 µg+0,5 mg)/g		1 but.po 60 g	10 619	18 441

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Salbetan (betametazon + kwas salicylowy w postaci roztworu) we wnioskowanym wskazaniu wskazał preparat skojarzony kalcypotriol + betametazon w postaci żelu oraz klobetazol w postaci roztworu.

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

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Kalcypotriol w połączeniu z dipropionanem betametazonu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Jedyny preparat złożony refundowany w Polsce w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy;</i> ▪ <i>Wskazywany przez wytyczne kliniczne;</i> ▪ <i>Rekomendowany przez ekspertów medycznych doświadczonych w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy;</i> ▪ <i>Zawiera tę samą substancję czynną co oceniana interwencja.</i> 	Brak uwag
Klobetazol	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Stanowi obecnie aktualną praktykę kliniczną w Polsce (na podstawie opinii eksperta medycznego);</i> ▪ <i>Rekomendowany jest przez eksperta medycznego doświadczonego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy;</i> ▪ <i>Jest aktualnie refundowanym silnym GKS (grupa limitowa 56.0) w Polsce;</i> ▪ <i>Zgodność wskazania rejestracyjnego z wnioskowanym wskazaniem dla obu interwencji;</i> ▪ <i>Taka sama postać podania obu interwencji (roztwór na skórę);</i> ▪ <i>Niski koszt leczenia</i> 	Brak uwag

Zgodnie z wytycznymi PTD 2012 w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy zaleca się stosowanie pochodnych witaminy D3 (kalcypotriolu) w połączeniu z glikokortykosteroidem (betametazonem). W miejscowym leczeniu skóry owłosionej głowy zaleca się również stosowanie cygnoliny, pochodnych wit. D3 w monoterapii, glikokortykosteroidów o średniej i dużej sile działania.

Z powyższego wynika, że podstawowy komparator dla BET/SAL stanowi KAL/BET oraz monoterapia kalcypotriolem lub glikokortykosteroidami o średniej – bardzo dużej sile działania.

Wnioskodawca jako komparatory przyjął kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu i monoterapię GKS (klobetazol) w postaci roztworu. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do wybranych komparatorów. Należy jednak zwrócić uwagę, iż na rynku leków dostępne są nier refundowane odpowiedniki leku Salbetan (Belosalic, Diprosalic, Bedicort Salic) – wskazane przez ekspertów jako technologie, które zostaną zastąpione przez wnioskowany lek po objęciu go refundacją. Ponadto, wśród leków nier refundowanych, w Polsce dostępny jest szereg preparatów, które mogą być potencjalnie stosowane w analizowanym wskazaniu: mometazon (płyn, emulsja), kalcypotriol z betametazonem w piance, klobetazol (pianka, szampon). Eksperti wśród technologii alternatywnych wskazywali również na leki recepturowe zawierające cygnolinę oraz kwas salicylowy z mocznikiem.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym (Salbetan; 0,64 mg + 20 mg /g) w postaci roztworu na skórę (BET/SAL) w porównaniu z klobetazolem (KLO) oraz kalcypotriolem w połączeniu z dipropionianem betametazonu (KAL/BET) w leczeniu miejscowym u dorosłych pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.	Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację, np. pacjenci poniżej 18 r.ż., azjaci, afroamerykanie.	Wniosek o refundację nie zawiera informacji o rasie pacjentów, u których lek ma być refundowany. Wykluczenie z analizy badań, w których udział brali azjaci lub afroamerykanie nie zostało wystarczająco uzasadnione. Inna częstość występowania łuszczycy owłosionej skóry głowy (AKL s. 25) nie jest wystarczającym argumentem przemawiającym za wykluczeniem badań, w których udział brali przedstawiciele ras innych niż kaukaska. Część badań włączonych do analizy (np. Hillström 1982) nie zawiera opisu populacji pacjentów biorących udział w badaniu, zatem nie wiadomo, czy wszyscy byli przedstawicielami rasy kaukaskiej.
Interwencja	Betametazon dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym (0,64 mg + 20 mg /g) w postaci roztworu stosuje się na zmienioną chorobowo skórę raz lub dwa razy na dobę.	BET/SAL podawany w postaci kremu i maści.	Brak uwag
Komparatory	– Klobetazol w postaci roztworu; – Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu.	–	Brak uwag
Punkty końcowe	– Odpowiedź na leczenie; – Niepowodzenie leczenia; – Poprawa zmian łuszczycowych definiowanych m.in. jako: zaczerwienienie zliszajowacenie (lichenizacja), łuszczenie się, świąd, pieczenie i ból; – Utrata pacjentów z badania; – Zdarzenia/działania niepożądane.	– Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki; – Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (niespójność, niepełne dane źródłowe).	Ze względu na nieadekwatny sposób przedstawienia danych z AKL wnioskodawcy wykluczono badanie Curley 1990, które zostało włączone do przeglądu systematycznego Cochrane (Schlager 2016). W związku z ograniczonymi dowodami naukowymi, umożliwiającymi porównanie BET/SAL z wybranymi komparatorami, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników badania Curley 1990, pomimo istniejącego ryzyka błędu wyników kładącego z nieścisłości w prezentowaniu danych.
Typ badań	<u>Analiza efektywności klinicznej (eksperymentalnej):</u>	Rodzaj badania (analiza główna; efektywność eksperymentalna):	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>Randomizowane badania kliniczne. Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p><u>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:</u> Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA. Uzupełniająco do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania obserwacyjne/postmarketingowe, analizujące ocenianą interwencję w populacji z łuszczycą owłosionej skóry głowy i innymi dermatozami.</p> <p><u>Analiza skuteczność praktyczna:</u> badania obserwacyjne (prospektywne oraz retrospektywne, postmarketingowe) analizujące BET/SAL w postaci roztworu w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Badania pierwotne bez randomizacji; – Badania przedkliniczne; – Opis przypadku (case study); – Publikacja w języku innym niż predefiniowany; – Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze; – Badania nieopublikowane. 	
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	–	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 12.09.2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie zastosowanych haseł, sposobu ich łączenia oraz przeszukiwanych baz danych i serwisów internetowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.12.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Ze względu na ograniczone dostępne dowody naukowe w niniejszej AWA dodatkowo przedstawiono wyniki badania Curley 1990, wykluczonego z przeglądu systematycznego wnioskodawcy „ze względu na ograniczenia wynikające z niespójności danych w publikacji” (AKL s. 7), a także wyniki dotyczące bezpieczeństwa z nieopublikowanego badania 2010-024033-24 (szczegółowe informacje Rozdz. 4.2.2.1 AWA).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym z betametazonem w połączeniu z kalcypotriolem. W związku z brakiem możliwości wykonania porównania bezpośredniego jak i pośredniego wnioskodawca wykonał analizę jakościową wyników dla porównywanych interwencji. Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z badań:

- porównanie BET/SAL vs. KLO: badanie RCT Hillström 1982;
- badania dotyczące BET/SAL (uwzględniano jedynie wyniki z ramienia BET/SAL): badanie RCT Hillström 1978a oraz badanie RCT Fredriksson 1976,
- badania dotyczące KAL/BET (uwzględniano jedynie wyniki z ramienia KAL/BET): badanie RCT Jemec 2008, badanie RCT Kragballe 2009 oraz badanie RCT van de Kerkhof 2009

- badania dotyczące skuteczności praktycznej BET/SAL: badanie Hillström 1978b, badanie Hovding 1981 oraz badanie Mattelaer 1979,
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa BET/SAL: badanie Hillström 1978b, badanie Hovding 1981, badanie Mattelaer 1979, badanie Gip 1981, badanie Lindemayr 1981 i badanie Malfitan 1983.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Szczegółowy opis wskazanych w poniższej tabeli badań znajduje się w rozdziale 9 i 10 AKL wnioskodawcy.

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BET/SAL vs. KLO oraz BET/SAL			
Hillström 1982 <u>Źródło finansowania:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> - badanie randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - metoda grup równoległych, - typ hipotezy: brak informacji, <u>Interwencje:</u> Grupa A: dipropionian betametazonu ^a + kwas salicylowy 2% (Diprosalic) Grupa B: klobetazol (Dermovate) Pacjenci otrzymywali 4 butelki roztworu po 30 ml leku na tydzień do stosowania 2 razy dziennie <u>Czas trwania leczenia:</u> Do czasu wyleczenia (remisji), nie dłużej niż 3 tygodnie <u>Czas obserwacji:</u> 3 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy <u>Kryteria wyłączenia:</u> Ciąża, wirusowe lub bakteryjne zakażenia skóry, farmakoterapia mogąca wpływać na przebieg choroby <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 25 Grupa B: 25 Średni wiek pacjentów włączonych do badania: 36 lat	<u>Główne punkty końcowe:</u> Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza (remisja/poprawa/brak odpowiedzi) na podstawie oceny objawów (stwardnienie, lichenizacja, strupy, łuszczenie się, świąd, ból)
BET/SAL			
Hillström 1978a <u>Źródło finansowania:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> - badanie randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - metoda grup równoległych, - typ hipotezy: brak informacji, <u>Interwencje:</u> Grupa A: dipropionian betametazonu ^a + kwas salicylowy 2% (Diprosalic) ^b Grupa B: walerianian betametazonu (Betnovat) Pacjenci otrzymywali 4 butelki roztworu po 30 ml leku na tydzień do stosowania 2 razy dziennie <u>Czas trwania leczenia:</u> 3 tygodnie <u>Czas obserwacji:</u> 3 tygodnie	<u>Kryteria włączenia^f:</u> Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy <u>Kryteria wyłączenia:</u> Ciąża, karmienie piersią, wirusowe lub bakteryjne zakażenia skóry, farmakoterapia mogąca wpływać na przebieg choroby <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 39 Grupa B: 39	<u>Główne punkty końcowe:</u> Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza (remisja/poprawa/brak odpowiedzi) na podstawie oceny objawów (stwardnienie, lichenizacja, strupy, łuszczenie się, świąd, ból)
Fredriksson 1976 <u>Źródło finansowania:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> - badanie randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - metoda grup równoległych, - typ hipotezy: brak informacji, <u>Interwencje:</u> Grupa A: dipropionian betametazonu 0,05% + kwas salicylowy 2% (Diprosalic) ^b Grupa B: dipropionian betametazonu 0,05% (Diproderm) Grupa C: acetonid triamcynolonu 0,2% + kwas salicylowy 2% stosowane 2 razy dziennie <u>Czas trwania leczenia:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy <u>Kryteria wyłączenia:</u> Ciąża, karmienie piersią, wirusowe zakażenia skóry, gruźlica skóry, farmakoterapia mogąca wpływać na przebieg choroby i/lub leczenia <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 30 Grupa B: 29 Grupa C: 31 <u>Wiek pacjentów:</u> >18 lat	<u>Główne punkty końcowe:</u> Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza (remisja/poprawa/brak odpowiedzi) na podstawie oceny objawów (stwardnienie, lichenizacja, stany zapalne, strupy, łuszczenie się, świąd, ból)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	4 tygodnie <u>Czas obserwacji:</u> 4 tygodnie		
KAL/BET			
<p>Jemec 2008 <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>- badanie randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - międzynarodowe (Kanada, Dania, Francja, Norwegia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania), wieloośrodkowe (101 ośrodków) - metoda grup równoległych, - typ hipotezy: brak informacji^c, <u>Interwencje:</u> Grupa A: kalcyptriol (50 µg/g) + betametazon (0,5 mg/g)^b Grupa B: betametazon (0,5 mg/g) Grupa C: kalcyptriol (50 µg/g) Grupa D: nośnik (placebo) Dwa razy dziennie <u>Czas trwania leczenia:</u> Do czasu wyleczenia (remisji), nie dłużej niż 8 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek >18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy zajmująca ponad 10% całego owłosionego obszaru głowy; co najmniej jeden z klinicznych symptomów choroby (rumień, grubość, łuszczenie) był oceniany przez badacza jako co najmniej umiarkowany, natomiast pozostałe jako co najmniej lekkie; zgodnie z IGA ciężkość choroby była oceniana jako łagodna do bardzo ciężkiej <u>Kryteria wyłączenia:</u> Terapia PUVA lub terapia promieniami grenza w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; terapia promieniami UVB w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; ogólnoustrojowa terapia lekami biologicznymi, mogącymi wpływać na przebieg łuszczyca owłosionej skóry głowy (np. alefacept, efalizumab, etanercept, infliksymab) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; leczenie ogólnoustrojowe innymi lekami mogącymi wpływać na przebieg choroby (np. kortykosteroidy, analogi witaminy D, retinoidy, leki immunosupresyjne) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; jakiegokolwiek miejscowe leczenie skóry głowy (z wyjątkiem szamponów leczniczych i emolientów) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; miejscowe leczenie twarzy, tułowia lub kończyn bardzo silnymi (grupa IV wg WHO) kortykosteroidami w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; planowane rozpoczęcie lub zmiany w terapii wspomagającej, które mogą wpływać na łuszczycę skóry głowy (np. beta blokery, leki przeciwmalaryczne, lit); planowane narażenie na działanie słońca, które może wpływać na łuszczycę skóry głowy; obecna diagnoza łuszczyca uogólnionej lub krostkowej; obecność zmian wirusowych, grzybiczych lub bakteryjnych infekcji skórnych, infekcje pasożytnicze lub atrofia skóry głowy; rozpoznanie lub podejrzenie nieprawidłowej homeostazy wapnia, związanej z klinicznie istotną hiperkalcemią, ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia wątroby. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 541 Grupa B: 556 Grupa C: 272 Grupa D: 136</p>	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> Odsetek pacjentów wyleczonych (remisja) lub z bardzo łagodną postacią choroby zgodnie z IGA^e, po 8 tygodniach leczenia <u>II-rzędowy punkt końcowy:</u> Ocena ciężkości choroby wg IGA^e po 2 i 4 tygodniach leczenia, TSS po 8 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów „wyleczonych” lub „prawie wyleczonych” w ocenie pacjentów po 8 tygodniach</p>
<p>Kragballe 2009 <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>- badanie randomizowane, - pojedynczo zaślepienie, - międzynarodowe (Belgia, Kanada, Dania, Francja, Szwecja), wieloośrodkowe (17 ośrodków)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek >18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy zajmująca ponad 10% całego owłosionego obszaru głowy; co najmniej jeden z klinicznych symptomów choroby (rumień,</p>	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> Odsetek pacjentów wyleczonych (remisja) lub z bardzo łagodną postacią choroby zgodnie z IGA^e, po 8 tygodniach leczenia</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- metoda grup równoległych, - typ hipotezy: brak informacji^d,</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa A: kalcypotriol (50 µg g⁻¹) + betametazon (0,5 mg g⁻¹) raz dziennie^b Grupa B: kalcypotriol (50 µg g⁻¹) dwa razy dziennie</p> <p><u>Czas trwania leczenia:</u> Do czasu wyleczenia (remisji), nie dłużej niż 8 tygodni</p>	<p>grubość, łuszczenie) był oceniany przez badacza jako co najmniej umiarkowany, natomiast pozostałe jako co najmniej lekkie; zgodnie z IGA ciężkość choroby była oceniana jako łagodna do bardzo ciężkiej</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Terapia PUVA lub terapia promieniami grenza w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; terapia promieniami UVB w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; ogólnoustrojowa terapia lekami biologicznymi, mogącymi wpływać na przebieg łuszczycy owłosionej skóry głowy w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; leczenie ogólnoustrojowe innymi lekami mogącymi wpływać na przebieg choroby w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; jakiegokolwiek miejscowe leczenie skóry głowy w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; miejscowe leczenie bardzo silnymi (grupa IV wg WHO) kortykosteroidami w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; obecna diagnoza niestabilnej postaci łuszczycy lub inne choroby skóry zaburzające ocenę łuszczycy; infekcje, zakażenia lub atrofia skóry głowy; rozpoznanie lub podejrzenie nieprawidłowa homeostaza wapnia, ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia wątroby; terapia wspomagająca potencjalnie wpływająca na łuszczycę owłosionej skóry głowy; ciąża, karmienie piersią.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 207 Grupa B: 105</p>	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> Odsetek pacjentów wyleczonych (remisja) lub z bardzo łagodną postacią choroby zgodnie z IGA^e, po 2 i 4 tygodniach leczenia; TSS ≥ 1 po 8 tygodniach leczenia, wynik 0 (brak) dla klinicznych symptomów choroby po 8 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów „wyleczonych” z „bardzo łagodną” postacią choroby w ocenie pacjentów po 8 tygodniach, nawrót łuszczycy, efekt z odbicia (ang. rebound), czas do nawrotu</p>
<p>Van de Kerkhof 2009 <u>Źródło finansowania:</u> LEO Pharma</p>	<p>- badanie randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - międzynarodowe (Kanada, Dania, Francja, Norwegia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania), wieloośrodkowe (101 ośrodków) - metoda grup równoległych, - typ hipotezy: brak informacji,</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa A: kalcypotriol (50 µg g⁻¹) + betametazon (0,5 mg/g)^b Grupa B: betametazon (0,5 mg g⁻¹) Grupa C: kalcypotriol (50 µg g⁻¹) Raz dziennie</p> <p><u>Czas trwania leczenia:</u> Do czasu wyleczenia (remisji), nie dłużej niż 8 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek >18 lat; łuszczyca owłosionej skóry głowy zajmująca ponad 10% całego owłosionego obszaru głowy; co najmniej jeden z klinicznych symptomów choroby (rumień, grubość, łuszczenie) był oceniany przez badacza jako co najmniej umiarkowany, natomiast pozostałe jako co najmniej lekkie; zgodnie z IGA^e ciężkość choroby była oceniana jako łagodna do bardzo ciężkiej</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Jakiegokolwiek miejscowe leczenie skóry głowy (z wyjątkiem szamponów leczniczych i emolientów) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; miejscowe leczenie twarzy, tułowia lub kończyn bardzo silnymi (grupa IV wg WHO) kortykosteroidami lub terapia promieniami UVB – w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; terapia PUVA lub terapia promieniami grenza, planowane narażenie na działanie słońca, które może wpływać na łuszczycę skóry głowy lub leczenie ogólnoustrojowe innymi lekami mogącymi wpływać na przebieg choroby – w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; ogólnoustrojowa terapia lekami biologicznymi, mogącymi</p>	<p><u>I-rzędowy punkt końcowy:</u> Odsetek pacjentów wyleczonych (remisja) lub z bardzo łagodną postacią choroby zgodnie z IGA^e w grupie KAL/BET w porównaniu do dwóch pozostałych grup, po 8 tygodniach leczenia</p> <p><u>II-rzędowy punkt końcowy:</u> Ocena ciężkości choroby wg IGA^{**} po 2 i 4 tygodniach leczenia, TSS po 8 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów „wyleczonych” lub „prawie wyleczonych” w ocenie pacjentów po 8 tygodniach</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		wpływać na przebieg łuszczycy owłosionej skóry głowy lub planowane rozpoczęcie lub zmiany w terapii wspomagającej, które mogą wpływać na łuszczycę skóry głowy – w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; obecna diagnoza łuszczycy uogólnionej lub krostkowej; obecność zmian wirusowych, grzybiczych lub bakteryjnych infekcji skórnych, infekcje pasożytnicze lub atrofia skóry głowy; rozpoznanie lub podejrzenie nieprawidłowej homeostazy wapnia, związanej z klinicznie istotną hiperkalcemią, ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia wątroby. <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 568 Grupa B: 563 Grupa C: 286	
Skuteczność praktyczna oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa BET/SAL			
Hillström 1978b <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie prospektywne, jednoramiennie Pacjenci otrzymywali 4 butelki roztworu po 30 ml leku (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy 2%) na tydzień do stosowania 2 razy dziennie Czas leczenia/obserwacji: 3 tygodnie	<u>Kryteria włączenia^f:</u> Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy <u>Kryteria wyłączenia:</u> Cięża, karmienie piersią, wirusowe lub bakteryjne zakażenia skóry, farmakoterapia mogąca wpływać na przebieg choroby <u>Liczba pacjentów:</u> 54, w tym 41 z łuszczycą owłosionej skóry głowy	<u>Główne punkty końcowe:</u> Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza (remisja/poprawa/brak odpowiedzi) na podstawie oceny objawów (stwardnienie, lichenizacja, strupy, łuszczenie się, świąd, ból)
Hovding 1981 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie prospektywne, jednoramiennie Interwencja: dipropionian betametazonu 0,05% + kwas salicylowy 2% - roztwór, dwa razy dziennie Czas leczenia/obserwacji: 4 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy <u>Kryteria wyłączenia:</u> Brak informacji <u>Liczba pacjentów:</u> 38 Średni wiek pacjentów włączonych do badania: 39 lat (18-64)	<u>Główne punkty końcowe:</u> Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza (remisja/poprawa/brak odpowiedzi) na podstawie oceny objawów (stwardnienie, lichenizacja, strupy, łuszczenie się, świąd, ból)
Mattelaer 1979 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Badanie prospektywne, jednoramiennie Interwencja: dipropionian betametazonu 0,05% + kwas salicylowy 2% - roztwór, dwa razy dziennie Czas leczenia/obserwacji: 3 tygodnie	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z łuszczycą i dermatozami owłosionej skóry głowy oraz innych części ciała <u>Kryteria wyłączenia:</u> Leczenie kortykosteroidami, metotreksatem (i innymi antymetabolitami) do miesiąca przed badaniem; stosowanie leków mogących wpływać na przebieg choroby (w tym leki antyhistaminowe, cygnolina, dziegieć, fototerapia promieniami UV lub grenza) <u>Liczba pacjentów:</u> 50 Średni wiek pacjentów włączonych do badania: 38 lat (2-69)	<u>Główne punkty końcowe:</u> Odpowiedź na leczenie wg oceny badacza (remisja/poprawa/brak odpowiedzi) na podstawie oceny objawów (stwardnienie, lichenizacja, strupy, łuszczenie się, świąd, ból)

IGA – *Investigator's Global Assesment*, PUVA – *Psoralen Ultra-Violet A*, WHO – *World Health Organization*, TSS – *Total Sign Score*

^a w publikacji źródłowej brak informacji o stężeniu

^b wyniki uwzględnione w AKL wnioskodawcy

^c w publikacji źródłowej nie podano jaką hipotezę testowano, natomiast na podstawie opisu dostosowywania wielkości populacji na potrzeby analizy statystycznej można wnioskować, że testowano hipotezę *superiority*

^d j.w.

^e IGA – skala określająca średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku; w badaniu Jemec 2008 i Kragballe 2009 wykorzystano 5-stopniową wersję skali, gdzie „0” oznacza brak choroby, a „4” – bardzo ciężkie objawy choroby, natomiast w badaniu van de Kerkhof wykorzystano 6-stopniową wersję skali, gdzie „0” oznacza brak choroby, a „5” – bardzo ciężkie objawy choroby; skuteczność leczenia wg IGA to dwustopniowa redukcja wyniku lub uzyskanie wyniku „remisja” albo „bardzo łagodna postać choroby”

^f w publikacji źródłowej brak informacji o wieku pacjentów włączonych do badania

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono badania: Gip 1981, Lindemayr 1981, Malfitan 1983, będące jednoramiennymi, prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi, oceniającymi skuteczność i bezpieczeństwo BET/SAL. Opis tych badań znajduje się w rozdziale 11. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań uwzględnionych w analizie klinicznej za pomocą skali Jadad oraz oceny badań randomizowanych metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (*bias*).

Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 15. Ocena jakości badań wg Jadad oraz ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Ocena wg Jadad Oceniany element wg Cochrane	Hillström 1982	Hillström 1978a	Fredriksson 1976	Jemec 2008	Kragballe 2009	Van de Kerkhof 2009
	3/5	4/5	4/5	5/5	3/5	5/5
Metoda randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	wysokie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Porównanie betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym z klobetazolem (s.94 AKL):

1. Badanie Hillström 1982 otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badania została obniżona z powodu braku opisów zastosowanej metody randomizacji i zaślepienia;
2. Przeprowadzona analiza wiarygodności na podstawie kryteriów przedstawionych wg Cochrane Handbook w przypadku badania Hillström 1982 wykazała, że za potencjalne źródło błędu uznano brak informacji na temat zastosowanej reguły alokacji pacjentów, zaślepienia personelu lub pacjenta, zaślepienia podczas oceny punktów końcowych. Ponadto, stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia błędu raportowania;
3. W badaniu Hillström 1982 nie przedstawiono pełnych informacji dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów. Nie mniej jednak, zawarto informacje, iż analizowane grupy terapeutyczne nie różniły się między sobą pod względem cech demograficznych i klinicznych (tj. płci, czasu trwania choroby, obszaru zajęcia skóry głowy łuszczycą);

Komentarz analityka Agencji:

Brak charakterystyki populacji w badaniu Hillström 1982 jest dużym jego ograniczeniem. Poza informacją o zbliżonej strukturze obu badanych grup nie przedstawiono żadnych informacji dotyczących badanej populacji. Nie wiadomo zatem jaki był stopień nasilenia objawów pacjentów w momencie rozpoczęcia badania, jaki odsetek powierzchni skóry zajęty był przez zmiany chorobowe, czy populację stanowiły tylko osoby dorosłe. W związku z tym wyniki badania obarczone są dużą niepewnością.

4. Wyniki z badania Hillström 1982 nie zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. W związku z czym w analizie reguła ITT nie została zachowana (skuteczność, bezpieczeństwo);
5. W badaniu Hillström 1982 nie przedstawiono szczegółowych danych (liczby, odsetków) dotyczących punktu końcowego – poprawa zmian łuszczycowych – wyniki opisano wyłącznie dla świądu. W omawianym badaniu nie oceniono jakości życia. Jednak, należy podkreślić, iż świąd, ma znaczący wpływ na jakość życia u pacjentów z łuszczycą, co potwierdza również ekspert medyczny.

Porównanie betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym z kalcytopriolem w połączeniu z betametazonem (s. 94-95 AKL)

6. *W badaniach Fredriksson 1976, i Hillström 1978a nie zamieszczono szczegółowego opisu randomizacji. W wymienionych badaniach znajdują się jednak informacje, iż pacjentów losowo przydzielono do poszczególnych grup terapeutycznych;*
7. *W badaniach Fredriksson 1976, Hillström 1978a nie przedstawiono pełnych informacji dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów;*

Komentarz analityka Agencji:

Podobnie jak w badaniu w badaniu Hillström 1982, brak charakterystyki populacji w badaniach Fredriksson 1976 i Hillström 1978a jest ich dużym ograniczeniem, przez co ich wyniki obarczone są dużą niepewnością.

8. *Jedynie w badaniu Hillström 1978a nie podano wieku pacjentów włączonych do badania. Przy czym należy zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL dla Salbetan u dzieci nie wolno stosować produktu dłużej niż przez tydzień. Okres leczenia BET/SAL w analizowanych badaniach klinicznych wynosił od 3 do 4 tyg., a zatem należy założyć, iż włączono do nich dorosłych pacjentów.*

Komentarz analityka Agencji:

Założenie o wieku pacjentów na podstawie czasu trwania badania jest niezasadne. We włączonym do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badaniu Mattelaer 1979, które również trwało 3 tygodnie, brały udział także dzieci (w tym jeden 14-latek z łuszczycą owłosionej skóry głowy). Zatem brak informacji o wieku pacjentów w badaniu Hillström 1978a należy uznać za jedno z jego ograniczeń.

9. *W badaniu Hillström 1978a w analizie skuteczności klinicznej reguła ITT nie została zachowana;*
10. *Badanie Kragballe 2009 uzyskało 3 punkty w skali JADAD świadczące o umiarkowanej wiarygodności z powodu braku zastosowania podwójnego zaślepienia;*
11. *Przeprowadzona analiza wiarygodności na podstawie kryteriów przedstawionych w Cochrane Handbook 2011 pokazała, że najniższą wiarygodnością cechuje się badanie Hillstrom 1982, w którym potencjalnym źródłem błędu jest brak informacji dotyczącej utajnienia reguły alokacji, zaślepienia personelu/pacjenta. Ponadto, badanie charakteryzuje się wysokim ryzykiem wybiórczości raportowania. Natomiast w badaniu van de Kerkhof 2009 za potencjalne źródło wypaczeń uznano brak informacji na temat zaślepienia podczas oceny punktów końcowych oraz brak informacji o utajnieniu reguły alokacji pacjentów. Pozostałe badanie Jemec 2008, Kragballe 2009 cechowały się niskim ryzykiem wystąpienia większości błędów;*

Komentarz analityka Agencji:

Najniższą wiarygodnością cechuje się główne badanie AKL wnioskodawcy – jedyne w którym bezpośrednio porównywano ocenianą interwencję z wybranym komparatorem.

12. *Potencjalnym ograniczeniem jest niewielka różnica w definiowaniu punktu końcowego - odpowiedź na leczenie - pomiędzy badaniami z ramienia BET/SAL, a badaniami z ramienia KAL/BET. W związku z niewielką różnicą można spodziewać się przeszacowania wyników w grupie komparatora.*

Komentarz analityka Agencji:

Skala IGA zastosowana w badaniach dla ramienia KAL/BET, dotycząca oceny przebiegu choroby i nasilenia zmian chorobowych, w badaniach dotyczących leczenia łuszczycy po raz pierwszy została wykorzystana w 1991 roku (Langley 2013), natomiast obecnie jest powszechnie stosowana w badaniach klinicznych leków stosowanych w łuszczycy. 6-stopniowa wersja skali IGA jest zgodna z zaleceniami EMA – zgodnie z nimi, terapię można uznać za skuteczną jeśli po zakończonym leczeniu pacjent nie ma objawów choroby lub choroba oceniana jest jako bardzo łagodna (wg IGA). Natomiast w badaniach dla BET/SAL, włączonych do AKL wnioskodawcy (pochodzących z lat 70./80.) za skuteczną uznawano terapię, powodującą całkowitą remisję objawów choroby. Zdaniem wnioskodawcy owa różnica w definiowaniu punktu końcowego może prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych.

13. *W badaniach z ramienia BET/SAL nie oceniano jakości życia. W publikacjach analizujących KAL/BET jakość życia została oceniona wyłącznie w publikacji Ortonne 2009. Biorąc jednak pod uwagę brak możliwości zestawienia badań dla ramienia BET/SAL (oceniającego ww. punkt końcowy), odstąpiono od jego oceny dla KAL/BET.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. *W związku z brakiem opisu alokacji pacjentów do grup nie jest możliwa ocena jej prawidłowości.*
2. *W badaniu Hillström 1982 nie opisano w jaki sposób dokonywano oceny nasilenia świądu. Nie wskazano, u jakiego odsetka pacjentów przed oraz po zakończonym leczeniu BET/SAL lub KLO świąd nie występował. W omawianej publikacji nie podano żadnych wartości liczbowych w tym zakresie, a jedyną dostępną informacją*

jest to, że „świąd na trzeciej wizycie był jedynym symptomem pokazującym statystycznie istotną różnicę ($p < 0,05$)”. Autorzy badania wskazują także, że w zakresie ogólnej oceny odpowiedzi klinicznej nie udowodniono istotnych różnic między BET/SAL i KLO. Zatem w opinii analityków Agencji wnioskowanie o wyższości BET/SAL nad KLO na podstawie wyników badania Hillström 1982 jest niezasadne.

3. Mała liczebność grup w jedynym badaniu z bezpośrednim porównaniem ocenianej interwencji względem komparatora włączonym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, tj. badaniu Hillström 1982 (BET/SAL vs KLO, po 25 pacjentów w każdym ramieniu) oraz w pozostałych badaniach dla BET/SAL (w ramieniu BET/SAL: 30 pacjentów w badaniu Fredriksson 1976, 39 pacjentów w badaniu Hillström 1978a, w badaniach dotyczących skuteczności praktycznej od 38 do 54 pacjentów).
4. Brak informacji o rzeczywistym średnim czasie leczenia w poszczególnych badaniach.
5. W badaniach Hillström 1982 i Hillström 1978 nie podano informacji o stężeniu dipropionianu betametazonu, stosowanego w połączeniu z 2% kwasem salicylowym. W badaniach Fredriksson 1976, Mattelaer 1979 i Hovding 1981 stężenie dipropionianu betametazonu wynosiło 0,05%, było zatem niższe niż w ocenianym produkcie leczniczym Salbetan (0,064%).
6. W badaniu Fredriksson 1976 pacjenci stosowali BET/SAL przez 4 tygodnie, zatem niezgodnie z ChPL Salbetan, zgodnie z którą lek nie powinien być stosowany dłużej niż 3 tygodnie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie analizowanych interwencji BET/SAL względem KAL/BET. Nie było także możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. A zatem ocena efektywności klinicznej ma charakter porównania pośredniego jakościowego i nie było możliwości statystycznego porównania wyników.
2. Brak możliwości porównania profilu bezpieczeństwa (BET/SAL vs KAL/BET) ze względu na różne okresy obserwacji (4 tyg. vs 8 tyg.).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W AKL wnioskodawcy nie wykazano przewagi nad żadnym z wybranych komparatorów w zakresie leczenia zmian łuszczykowych na owłosionej skórze głowy i indukowania remisji choroby. Jedynym parametrem w którym BET/SAL wykazuje istotną statystycznie przewagę nad KLO jest redukcja świądu, jednak w opinii analityków Agencji nie stanowi to o jego wyższości nad komparatorem.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniach włączonych do AKL nie oceniano istotnych klinicznie punktów końcowych zgodnych z wytycznymi EUnetHTA odnoszących się do śmiertelności. W badaniach dotyczących BET/SAL nie oceniano jakości życia¹.

Wyniki porównania BET/SAL vs. KLO

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności BET/SAL vs. KLO z badania Hillström 1982

Punkt końcowy	n/N (%)		p	OR (95% CI)**
	BET/SAL	KLO		
Wyleczenie	21/25 (84)	15/25 (60)	ns	3,5 (0,92; 13,31)

¹ Jakość życia pacjentów oceniano jedynie w badaniu dotyczącym komparatora, tj. KAL/BET (Kragballe 2009). Jednak ze względu na brak badań oceniających jakość życia dla ocenianej interwencji oraz dłuższy niż zakładany horyzont czasowy, wnioskodawca odstąpił od przedstawienia tych wyników.

Punkt końcowy		n/N (%)		p	OR (95% CI)**
		BET/SAL	KLO		
Odpowiedź na leczenie*	Poprawa	4/25 (16)	5/25 (20)	ns	0,76 (0,18; 3,25)
	Brak	0/25 (0)	3/25 (12)	ns	0,13 (0,01; 2,58)
Świąd		bd	bd	<0,05	bd

* w ocenie badacza; wyleczenie – kompletna remisja objawów i symptomów; poprawa: znaczna (>70%), umiarkowana (30-70%), niewie ka (<30%); brak (niepowodzenie) – brak zmian lub pogorszenie

** obliczenia własne analityków Agencji

W badaniu Hillström 1982 całkowitą remisję objawów i symptomów osiągnęło 84% pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy z grupy BET/SAL oraz 60% pacjentów z grupy KLO – różnica ta nie była istotna statystycznie. Również różnice w częstości występowania większości pozostałych ocenianych symptomów w postaci: stwardnienia, lichenizacji, strupów, łuszczenia się oraz bólu nie osiągnęły istotności statystycznej. Według autorów publikacji jedynym ocenianym parametrem, który statystycznie istotnie rzadziej występował w grupie BET/SAL był świąd, jednakże w publikacji źródłowej nie podano wyników dla tego punktu końcowego (poza informacją o $p < 0,05$).

Wyniki dla BET/SAL

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności BET/SAL

Punkt końcowy		Badanie	BET/SAL	
			Okres obserwacji (tyg.)	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie*	Wyleczenie	Hillström 1982	3	21/25 (84,0)
		Hillström 1978a		32/38 (84,2)
		Fredriksson 1976	4	23/30 (76,7)
	Poprawa	Hillström 1982	3	4/25 (16,0)
		Hillström 1978a		6/38 (15,8)
		Fredriksson 1976	4	7/30 (23,3)
	Brak	Hillström 1982	3	0/25 (0,0)
		Hillström 1978a		0/38 (0,0)
		Fredriksson 1976	4	0/30 (0,0)

* w ocenie badacza; wyleczenie – kompletna remisja objawów i symptomów; poprawa: znaczna (>70%), umiarkowana (30-70%), niewie ka (<30%); brak (niepowodzenie) – brak zmian lub pogorszenie

Wyniki skuteczności BET/SAL w badaniach Hillström 1982 i Hillström 1978a były zbliżone – remisję choroby osiągnęło ok. 84% pacjentów. W badaniu Fredriksson odsetek ten był niższy i wyniósł ok. 77%.

Wyniki dla komparatora KAL/BET

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności KAL/BET – ocena badacza

Badanie	KAL/BET						
	Okres obserwacji (tyg.)	IGA* n/N (%)					
		Remisja	Bardzo łagodna postać choroby	Łagodna postać choroby	Umiarkowana postać choroby	Ciężka postać choroby	Bardzo ciężka postać choroby
Jemec 2008	4	362/541 (66,9)			179/541 (33,1)		
	8	385/541 (71,2)			156/541 (28,8)		

Badanie	KAL/BET						
	Okres obserwacji (tyg.)	IGA* n/N (%)					
		Remisja	Bardzo łagodna postać choroby	Łagodna postać choroby	Umiarkowana postać choroby	Ciężka postać choroby	Bardzo ciężka postać choroby
		180/541 (33,3)	205/541 (37,9)	90/541 (16,6)	59/541 (10,9)	7/541 (1,3)	
Kragballe 2009	4	114/207 (55,1)			93/207 (44,9)		
	8	142/207 (68,6)			65/207 (31,4)		
		63/207 (30,4)	79/207 (38,2)	36/207 (17,4)	25/207 (12,1)	4/207 (1,9)	
van de Kerkhof 2009	4	311/567 (54,9)			256/567 (45,1)		
	8	388/567 (68,4)			179/567 (31,6)		
		191/567 (33,7)	197/567 (34,7)	128/567 (22,6)	42/567 (7,4)	9/567 (1,6)	

* IGA – *Investigator's Global Assessment*, skala określająca średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku, skuteczność leczenia wg IGA to dwustopniowa redukcja lub uzyskanie wyniku „remisja” albo „bardzo łagodna postać choroby”

Miarą skuteczności komparatora (KAL/BET) w badaniach Jemec 2008, Kragballe 2009 i van de Kerkhof 2009 było uzyskanie remisji lub bardzo łagodna postać choroby wg skali IGA po zakończonym leczeniu. Po 4 tygodniach obserwacji taką ocenę uzyskało od ok. 55% do ok. 67% pacjentów w zależności od badania. Natomiast po 8 tygodniach efekt ten uzyskano u ok. 68% – 71% (w tym remisja u ok. 30%) pacjentów.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności KAL/BET – ocena pacjenta

Badanie	KAL/BET		
	Punkt końcowy	n/N (%)	
		po 4 tyg. obserwacji	po 8 tyg. obserwacji
Jemec 2008	odsetek pacjentów „wyleczonych” lub „prawie wyleczonych” w ocenie pacjentów	362/541 (66,9)	385/541 (71,2)
Kragballe 2009		bd	170/207 (82,1)
van de Kerkhof 2009		bd	395/567 (69,6)

Po 4 tygodniach obserwacji w grupie przyjmującej KAL/BET odsetek pacjentów „wyleczonych” lub „prawie wyleczonych” w ocenie pacjentów wyniósł 66,9% (Jemec 2008). Natomiast po 8 tygodniach wynosił od 69,6% (van de Kerkhof 2008) do 82,1% (Kragballe 2009).

Skuteczność praktyczna

Ocenę skuteczności praktycznej przeprowadzono na podstawie badań obserwacyjnych: Hillström 1978b, Mattelaer 1979 oraz Hovding 1981. W badaniach oceniano stopień nasilenia symptomów choroby po zastosowaniu leczenia BET/SAL.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności praktycznej BET/SAL

Badanie	BET/SAL	
	Punkt końcowy	n/N (%)
Hillström 1978b	Odpowiedź na leczenie ^{a b}	
	Całkowite ustąpienie objawów (remisja)	33/41 (80,5)
	Wyraźna poprawa	6/41 (14,6)
	Umiarkowana poprawa	1/41 (2,4)

Badanie	BET/SAL	
	Punkt końcowy	n/N (%)
Mattelaer 1979	Lekka poprawa	0/41 (0,0)
	Brak zmian	1/41 (2,4)
	Pogorszenie	0/41 (2,4)
	Remisja	7/18 (39)
	Znaczna poprawa	6/18 (33)
	Lekka poprawa	3/18 (17)

^a Hillström 1978b: ocenie badacza; wyleczenie – kompletna remisja objawów i symptomów; poprawa: znaczna (>70%), umiarkowana (30-70%), niewie ka (<30%); brak (niepowodzenie) – brak zmian lub pogorszenie

^b Mattelaer 1979: w ocenie badacza; klasyfikacja: całkowity brak symptomów, znacznie lepiej, trochę lepiej, bez zmian, trochę gorzej, znacznie gorzej

W badaniu obserwacyjnym Hillström 1978b po 3 tygodniach stosowania BET/SAL objawy ustąpiły całkowicie u 80,5% pacjentów, natomiast poprawa nastąpiła u 17% pacjentów.

Po 3 tygodniach obserwacji w badaniu Mattelaer 1979 remisja nastąpiła u 39% pacjentów, natomiast poprawę objawów osiągnęło 50% pacjentów.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności praktycznej BET/SAL z badania Hovding 1981

Punkt końcowy	Średnia (±SD), min – max				
	Przed badaniem	Po 1 tyg. obserwacji	Po 2 tyg. obserwacji	Po 3 tyg. obserwacji	Po 4 tyg. obserwacji
Ogólna ocena stanu zdrowia pacjentów z wykorzystaniem 60 mm wizualnej skali analogowej*	W ocenie pacjenta				
	55 (±11), 16-60	37 (±14), 2-57	17 (±15), 0-47	7 (±9), 0-39	2,4 (±4), 0-25
	W ocenie lekarza				
	60 (±0), 60-60	34 (±15), 2-58	15 (±15), 0-53	5 (±6), 0-21	1,6 (±4), 0-17

*Każdy pacjent otrzymywał kartę, na której oznaczał swój stan każdego dnia, na skali od „poważne cierpienie przez objawy” (60 mm) do „wolny od objawów” (0 mm). Lekarz na cotygodniowych wizytach kontrolnych również zaznaczał stan pacjenta na skali od „stan przed rozpoczęciem leczenia” (60 mm) do „wolny od objawów” (0 mm). Po zakończeniu badania zmierzono odległości poszczególnych oznaczeń od początku skali (w mm).

W badaniu Hovding 1981, u pacjentów stosujących BET/SAL ocena stanu zdrowia z perspektywy pacjenta oraz z perspektywy lekarza była zbieżna. Po 2 tygodniach leczenia u części pacjentów nie występowały już symptomy choroby (min = 0). Średni wynik na 60 mm wizualnej skali analogowej po zakończeniu leczenia wyniósł 2,4 z perspektywy pacjenta (ok. 95% mniej niż przed badaniem) oraz 1,6 z perspektywy lekarza (ok. 97% mniej niż przed badaniem), gdzie 0 mm oznacza stan „wolny od objawów”. Dodatkowo w publikacji źródłowej zawarto informację, że po 4 tygodniach leczenia 76% pacjentów było wolnych od symptomów choroby, a wynik <5 został przez lekarzy przyznany 87% pacjentów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy nie raportowano zgonów. W badaniu Hillström 1982 ogółem odnotowano 3 zdarzenia niepożądane. W grupie BET/SAL: u jednego pacjenta wystąpiło zapalenie mieszków włosowych; w grupie KLO: jeden pacjent, u którego wcześniej występowało swędzenie po miejscowym stosowaniu kortykosteroidów został po 4 dniach wyłączony z badania ze względu na nasilający się świąd, u drugiego pacjenta rozwinął się trądzik.

W badaniu Hillström 1978a jeden pacjent w grupie BET/SAL zgłaszał swędzenie i pieczenie skóry po aplikacji leku, natomiast w badaniu Fredriksson 1976 nie odnotowano żadnych skutków ubocznych.

W badaniach oceniających skuteczność komparatora (KAL/BET) wyniki analizy bezpieczeństwa dostępne są wyłącznie dla 8 tygodni leczenia, czyli dłuższego niż dla ocenianej interwencji. W badaniu Jemec 2008, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 183 (34,5%) pacjentów. Większość AEs była niezwiązana z leczeniem. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu Kragballe 2009 zdarzenia niepożądane odnotowano u 71 (34,5%) pacjentów, z czego u 7 (3,4%) pacjentów AEs były prawdopodobnie związane z leczeniem. W badaniu van de Kerkhof 2009 co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło w ciągu 8 tygodni u 218 (38,7%) pacjentów, z czego większość nie była związana z leczeniem.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie	Okres obserwacji (tyg.)	Zdarzenia niepożądane ogółem	Poważne zdarzenia niepożądane	Utrata pacjentów z badania
		n/N (%)		
BET/SAL vs. KLO				
Hillström 1982	3	BET/SAL: 1/25 (4,0) KLO: 2/25 (8,0)	bd	BET/SAL: 0/25 (0,0) KLO: 2/25 (8,0)
BET/SAL				
Hillström 1978a	3	1/38 (2,6)	bd	1/39 (2,6)
Fredriksson 1976	4	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
KAL/BET				
Jemec 2008	8	183/541 (34,5)	0/541 (0,0)	61/541 (11,3)
Kragballe 2009		71/206 (34,5)	bd	2/207 (1,0)
van de Kerkhof 2009		218/563 (38,7)	bd	48/568 (8,5)

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Wnioskodawca przeprowadził również dodatkową ocenę bezpieczeństwa. Do analizy włączono 6 badań obserwacyjnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym u pacjentów:

- z łuszczycą owłosionej skóry głowy: Hovding 1981,
- z łuszczycą lub innymi dermatozami owłosionej skóry głowy: Hillström 1978b, Gip 1981, Mattelaer 1979, Lindemayr 1981,
- z łuszczycą lub innymi dermatozami poza obszarem owłosionej skóry głowy: Malfitan 1983,

które nie spełniały kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy ze względu na typ badania. W badaniu Mattelaer 1979 u 2 z 50 pacjentów stosujących BET/SAL wystąpiło zapalenie mieszków włosowych na czole (po dwóch i trzech tygodniach leczenia) – jedno zakwalifikowano jako umiarkowane, drugie jako lekkie. Zdarzenia te nie spowodowały zaprzestania leczenia. W badaniu brak informacji, na jaką chorobę cierpieli pacjenci, u których wystąpiły skutki uboczne.

W badaniu Lindemayr 1981 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10 spośród 30 pacjentów, były to: uczucie pieczenia (7), suchość skóry (3), pęknięcia skóry (3), ból (1). W związku ze skutkami ubocznymi z badania wyłączonych zostało 2 pacjentów. Nie podano jednak na jakie choroby cierpieli pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

W badaniu Malfitan 1983 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 z 19 pacjentów z łuszczycą: u jednego z pacjentów były to pęknięcia skóry, u dwojga z pacjentów był to przejściowy ból pojawiający się przy aplikacji leku.

Żadne zdarzenia niepożądane nie wystąpiły w badaniu Gip 1981. W pozostałych badaniach nie raportowano występowania zdarzeń niepożądanych.

Walory kosmetyczne leku były oceniane przez pacjentów w badaniach Hovding 1981, Hillström 1978b i Lindemayr 1981. Dla większości pacjentów postać leku była akceptowalna, poza czwórką pacjentów: jeden (Hillström 1978b) opisał jego zapach jako silny („strong”); trójka pacjentów (Lindemayr 1981), preferowała lek w maści lub kremie w związku z umiejscowieniem ich zmian chorobowych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono badanie Curley 1990, które zostało wykluczone z dalszej analizy ze względu na *ograniczenia wynikające z niespójności danych w publikacji (prezentowanych wyników) oraz niepełnych danych źródłowych* (AKL s. 35). Badanie zostało jednak włączone do zaprezentowanego w AKL wnioskodawcy przeglądu systematycznego Cochrane (Schlager 2016) z podkreśleniem ryzyka błędu wynikającego z nieścisłości w prezentowaniu danych. Z tego względu, w związku z ograniczonymi dowodami naukowymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu wyników badania Curley 1990 w niniejszej AWA.

Tabela 23. Ocena jakości badania Curley 1990 wg Jadad oraz ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Oceniany element wg Cochrane	Ocena wg Jadad	Curley 1990
		3/5
Metoda randomizacji		nieznane
Ukrycie kodu randomizacji		nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów		nieznane
Zaślepienie oceny efektów		nieznane
Niekompletne dane nt. efektów		wysokie
Selektywne raportowanie		wysokie

Do badania Curley 1990 włączani byli pacjenci z łuszczycą i innymi dermatozami owłosionej skóry głowy. Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: miejscową terapię kortykosteroidami w okresie miesiąca przed badaniem, infekcje skóry, ciążę lub karmienie piersią, stosowanie leków przeciwzapalnych i innych leków, które mogły wpływać na przebieg choroby, stosowanie opatrunków okluzyjnych, wilgotne zmiany chorobowe. Do badania włączono 59 pacjentów, 3 pacjentów wyłączono z analizy wyników przez naruszenie protokołu badania. Ostatecznie 22 mężczyzn i 34 kobiety w wieku od 14 do 81 lat (39 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, 17 pacjentów z egzemą na owłosionej skórze głowy) zostało losowo przydzielonych do grup.

Spośród 22 pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy z grupy BET/SAL, wyleczonych zostało 23%, natomiast istotną poprawę odnotowano u 50% pacjentów. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów: 1 pacjent zaobserwował, że skóra głowy jest grudkowata i obolała, przez co zaprzestał dalszego stosowania; 1 pacjent po 7 dniach leczenia był hospitalizowany ze względu na zaostrzenie objawów.

Ze względu na ograniczone dowody dotyczące bezpieczeństwa stosowania BET/SAL, w niniejszej AWA zdecydowano się przedstawić także wyniki randomizowanego badania Elie 1983, wykluczonego przez wnioskodawcę na etapie selekcji badań. Podobnie, jak w opisanych powyżej badaniach włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa przez wnioskodawcę, do badania Elie 1983 włączono pacjentów z łuszczycą i innymi dermatozami owłosionej skóry głowy. W czasie 3 tygodni badania nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji, na stronie www.clinicaltrialsregister.eu odnaleziono dodatkowe, nieopublikowane badanie, dotyczące stosowania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym. Jest to randomizowane, podwójne zaślepione badanie porównujące BetaSal – lek generyczny (roztwór, betametazon 0,05% z kwasem salicylowym 2%) z produktem leczniczym Diprosalic (roztwór, dipropionian betametazonu 0,064% z kwasem salicylowym 2%) – porównanie non-inferiority i z nośnikiem (placebo) – porównanie superiority. Do badania włączono 225 dorosłych pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy, obejmującą co najmniej 20% jej powierzchni. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 3 grup: roztwór BetaSal (75 pacjentów), roztwór Diprosalic (77) i nośnik/placebo (73). Okres obserwacji wyniósł 35 dni, natomiast leczenie trwało 21 dni. Zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 24 pacjentów stosujących BET/SAL – 12 pacjentów w grupie BetSal, 12 pacjentów w grupie Diprosalic – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa BET/SAL z badania 2010-024033-24

Zdarzenia niepożądane (AEs)	BET/SAL		Nośnik/placebo n/N (%)
	BetaSal n/N (%)	Diprosalic n/N (%)	

Zdarzenia niepożądane ogółem	12/75 (16,00)	12/77 (15,59)	13/73 (17,81)
Ciężkie, w tym:	0/75 (0,00)	2/77 (2,60)	0/73 (0,00)
zgony (wszystkie przyczyny)	0/75 (0,00)	0/77 (0,00)	0/73 (0,00)
zgony z powodu AEs	0/75 (0,00)	0/77 (0,00)	0/73 (0,00)
urazy, zatrucia, pow kłania	0/75 (0,00)	1/77 (1,30)	0/73 (0,00)
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0/75 (0,00)	1/77 (1,30)	0/73 (0,00)
Inne niż ciężkie, w tym:	12/75 (16,00)	10/77 (12,99)	13/73 (17,81)
urazy, zatrucia, pow kłania	1/75 (1,33)	2/77 (2,60)	0/73 (0,00)
badania	2/75 (2,66)	4/77 (5,20)	2/73 (2,74)
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2/75 (2,66)	0/77 (0,00)	0/77 (0,00)
zaburzenia układu nerwowego	1/75 (1,33)	0/77 (0,00)	1/73 (1,37)
zaburzenia oka	1/75 (1,33)	0/77 (0,00)	1/73 (1,37)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0/75 (0,00)	0/77 (0,00)	4/73 (5,48)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0/75 (0,00)	2/77 (2,60)	2/73 (2,74)
zaburzenia nerek i dróg moczowych	1/75 (1,33)	1/77 (1,30)	0/73 (0,00)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3/75 (3,99)	2/77 (2,60)	3/73 (4,11)
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0/75 (0,00)	0/77 (0,00)	1/73 (1,37)
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0/75 (0,00)	1/77 (1,30)	0/73 (0,00)
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2/75 (2,66)	2/77 (2,60)	3/73 (4,11)

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

ChPL

Wg ChPL Salbetan do działań niepożądanych występujących z nieznaną częstością należą: wtórne zakażenia, uczulenie, nieostre widzenia, podrażnienie skóry, zanik skóry, rozstępy skóry, potówki, trądzik steroidowy, zanik barwnika skóry, teleangiektazje, pieczenie skóry, świąd, suchość skóry, zapalenie mieszków włosowych, zmiany porostu włosów, zapalenie skóry wokół ust, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, maceracja skóry, opóźnione gojenie się ran, łuszczenie się skóry.

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

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

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

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

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

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

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

Czas stosowania produktu nie powinien być dłuższy niż 3 tygodnie. U dzieci nie wolno stosować produktu Salbetan dłużej niż przez tydzień.

Na stronach FDA, EMA, oraz URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Salbetan, ani innych produktów leczniczych zawierających betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym (wyszukiwanie wykonano dnia 29.12.2017).

4.3. Komentarz Agencji

Jedynym badaniem bezpośrednio porównującym ocenianą interwencję z wybranym komparatorem – Hillström 1982 – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie indukowania remisji choroby pomiędzy BET/SAL a KLO, mimo iż odsetek wyleczonych pacjentów był wyższy w grupie BET/SAL (84% vs. 60%). W przeglądzie systematycznym Cochrane (Schlager 2016) również wskazano, że BET/SAL częściej prowadził do usuwania zmian łuszczykowych owłosionej skóry głowy niż KLO (N = 50 pacjentów; RR 1,40; 95% CI: 0,97 – 2,01), ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Jedyną istotną statystycznie różnicą na korzyść BET/SAL dotyczyła redukcji świądu, przy czym w publikacji nie przedstawiono żadnych danych liczbowych dotyczących tego parametru poza wartością $p < 0,05$. Brak jest informacji o odsetkach osób ze świądem w momencie rozpoczęcia badania i po zakończonym leczeniu w poszczególnych grupach, czy o sposobie mierzenia nasilenia świądu. Nieznana jest zatem rzeczywista różnica w redukcji świądu pomiędzy analizowanymi lekami.

Wyniki pozostałych badań dla BET/SAL w zakresie eliminacji objawów w większości są zbieżne z wynikami badania Hillström 1982 – odsetek wyleczonych pacjentów wyniósł od 76% do 84,2%. Wyjątkiem jest tu obserwacyjne badanie Mattelaer 1979 włączone do analizy skuteczności praktycznej, w którym odsetek pacjentów wolnych od objawów po 3 tygodniach leczenia wyniósł 50% (w badaniu brało udział 18 pacjentów z łuszczyką owłosionej skóry głowy). Okres obserwacji w badaniach skuteczności praktycznej był taki sam, jak w badaniach randomizowanych (3-4 tygodnie) i prawdopodobnie pokrywał się z okresem leczenia (w badaniach brak informacji o średnim czasie leczenia pacjentów), zatem nie wiadomo, jak długo utrzymuje się efekt osiągnięty dzięki stosowaniu BET/SAL.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących BET/SAL z KAL/BET wnioskodawca przeprowadził analizę jakościową (proste zestawienie wyników badań bez dostosowania), co w opinii analityków Agencji jest metodą zasadną. Jednak porównywanie odsetków pacjentów wyleczonych z badań dla BET/SAL z badaniami dla KAL/BET nie jest miarodajne ze względu na różnice w definiowaniu punktu końcowego, jakim jest wyleczenie (remisja) oraz brakiem opisu populacji pacjentów, biorących udział w badaniach dla BET/SAL, przez co wyniki badań należy interpretować ze szczególną ostrożnością. W badaniach dla KAL/BET znajduje się szczegółowy opis populacji biorącej udział w badaniu, zawierający odsetek pacjentów z określonym nasileniem objawów chorobowych (wg IGA) oraz odsetek pacjentów z określoną rozległością zmian łuszczykowych na owłosionej skórze głowy (do badania włączono pacjentów z zajęciem $>10\%$ skóry głowy) przed rozpoczęciem leczenia natomiast w publikacjach do badań dla BET/SAL nie umieszczono takich informacji, przez co nie wiadomo jakie zmiany chorobowe w rzeczywistości zostały wyleczone.

Analiza bezpieczeństwa stosowania BET/SAL wskazuje, że jest on dobrze tolerowany przez pacjentów. W badaniach randomizowanych, zdarzenia niepożądane występowały u 0% do 4% (1 na 25 pacjentów, Hillström 1982) pacjentów, natomiast w badaniach obserwacyjnych włączonych przez wnioskodawcę do dodatkowej analizy bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane występowały u 0% do 33% (10 na 30 pacjentów, Lindemayr 1981) pacjentów, przy czym w badaniu o najwyższym odsetku pacjentów, u których wystąpiły AEs brali udział pacjenci z łuszczyką i innymi dermatozami skóry głowy, a w wynikach nie podano na jakie schorzenia cierpieli pacjenci z AEs. Okres obserwacji pacjentów był krótki – podobnie jak w badaniach randomizowanych wynosił 3-4 tygodnie, przez co nie wiadomo, czy lek jest bezpieczny w długim okresie.

Badania odnalezione przez wnioskodawcę w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego cechują się wieloma ograniczeniami i nie wskazują jednoznacznie na wyższość BET/SAL nad KLO. Nie odnaleziono również żadnych dowodów bezpośrednio porównujących BET/SAL z KAL/BET. Niemniej w badaniach włączonych do analizy odsetki pacjentów, u których doszło do remisji choroby dzięki stosowaniu BET/SAL są wysokie i mogą sugerować, że jest to lek skuteczny w leczeniu łuszczyki owłosionej skóry głowy. Nie wiadomo jednak, jak długo utrzymuje się osiągnięty efekt i po jakim czasie od zakończonego leczenia BET/SAL może dojść do nawrotu choroby.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia betametazonem w połączeniu z kwasem salicylowym (Salbetan, roztwór na skórę, (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml oraz 100 ml) stosowanym w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy, w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych w aptece na receptę.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię tj. betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL) w postaci roztworu, stosowany dwa razy dziennie, porównano z klobetazolem (KLO) w postaci roztworu stosowanym dwa razy dziennie oraz z kalcyptriolem w połączeniu z betametazonem (KAL/BET) w postaci żelu stosowanym raz dziennie.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Przyjęto roczny horyzont czasowy dla CUA tj. porównanie BET/SAL z KLO oraz 60-tygodniowy dla CCA tj. porównania BET/SAL z KAL/BET.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych w przypadku rocznego horyzontu czasowego, natomiast w przypadku 60-tygodniowego horyzontu czasowego uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

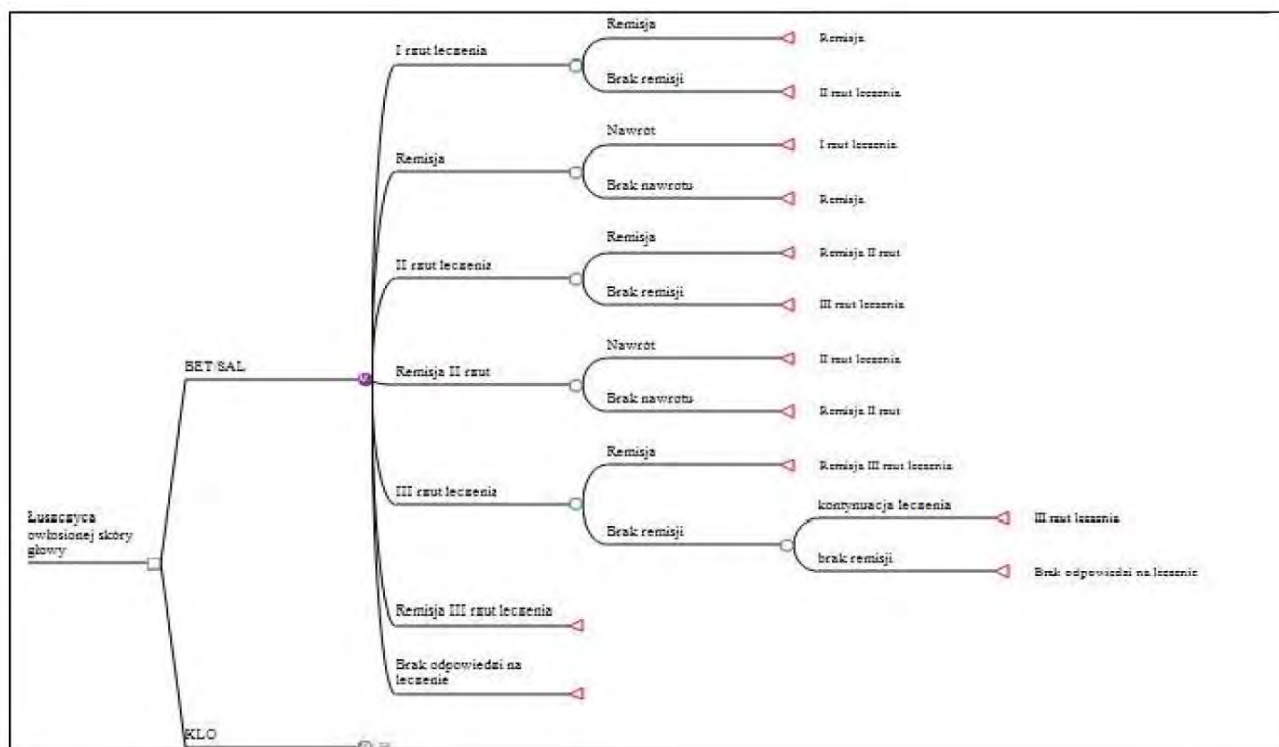
Model

Skonstruowano model Markowa w programie TreeAge Pro oparty na włączonych do AKL badaniach: *Hillstrom 1982, Fredriksson 1976, Hillstrom 1978, van de Kerkhof 2009, Jemec 2008, Kragballe 2009*.

Model uwzględniał siedem stanów zdrowia: „I rzut leczenia”, „remisja”, „II rzut leczenia”, „remisja II rzut”, „III rzut leczenia”, „remisja III rzut leczenia” oraz „brak odpowiedzi na leczenie”.

W modelu pacjenci przechodzą z jednego stanu do drugiego zgodnie z prawdopodobieństwami przejść oszacowanymi na podstawie danych z ww. piśmiennictwa. Długość jednego cyklu wynosi 3 tygodnie dla porównania BET/SAL vs KLO. Z kolei w porównaniu BET/SAL vs KAL/BET długość cyklu w ramieniu BET/SAL to 3 tygodnie, natomiast w ramieniu KAL/BET 4 tygodnie. W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Jak wskazano w powyższej ocenie AKL, w jedynym badaniu bezpośrednio porównującym ocenianą interwencję (BET/SAL) z wybranym komparatorem (KLO) - *Hillström 1982*, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania remisji choroby pomiędzy grupami, mimo że odsetek wyleczonych pacjentów był wyższy w grupie BET/SAL w porównaniu do KLO (84% vs. 60%). Jedyna istotna statystycznie różnica na korzyść BET/SAL dotyczyła redukcji świądu, przy czym w publikacji *Hillström 1982* nie przedstawiono żadnych danych liczbowych dotyczących tego parametru poza wartością $p < 0,05$. Brak jest informacji o odsetkach osób ze świądem w momencie rozpoczęcia badania i po zakończonym leczeniu w poszczególnych grupach, czy o sposobie mierzenia nasilenia świądu. Nieznana jest zatem rzeczywista różnica w redukcji świądu pomiędzy analizowanymi lekami. Wyniki pozostałych badań dla BET/SAL w zakresie eliminacji objawów w większości są zbieżne z wynikami badania *Hillström 1982* – odsetek wyleczonych pacjentów wyniósł od 76% do 84,2%. Wyjątkiem jest tu obserwacyjne badanie *Mattelaer 1979* włączone do analizy skuteczności praktycznej, w której odsetek pacjentów wolnych od objawów po 3 tygodniach leczenia wyniósł 50%.

W zakresie porównania BET/SAL vs KAL/BET przeprowadzono analizę zbiorczą (szczegóły metaanalizy statystycznej danych z badań opisano w rozdz.15.7 AE wnioskodawcy) dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie z ramion BET/SAL i KAL/BET. Zbiorcza analiza wyników wykazała, że w grupie ocenianej interwencji BET/SAL odpowiedź na leczenie po 3 tyg. terapii uzyskało 80,1% pacjentów natomiast w grupie KAL/BET po 4 tyg. terapii 59,1% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie definiowaną, jako brak objawów lub łagodna postać choroby. Porównania wyników z badań dla SAL/BET i KAL/BET należy dokonywać z ostrożnością ze względu na różnice w definiowaniu punktu końcowego, dotyczącego indukcji remisji choroby (rozdział 4 niniejszej AWA).

Uwzględnione koszty

Cenę hurtową produktu leczniczego Salbetan obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Sun-Farm Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Cenę detaliczną preparatu obliczono uwzględniając marżę detaliczną zgodną z ustawą o refundacji (lek miałby być wydawany pacjentom z 50% odpłatnością, kwalifikuje się do nowej grupy limitowej). Należy tu mieć na uwadze, iż wnioskodawca przyjął, że opakowanie leku Salbetan 100 ml będzie podstawą limitu, podczas gdy możliwa jest też sytuacja, w której podstawą limitu będzie opakowanie Salbetanu 50 ml. Szczegóły,

jak również oszacowania własne w tym zakresie przedstawiono w ramach oceny analizy wpływu na budżet niniejszej AWA.

Tabela 25. Koszty preparatu produktu leczniczego Salbetan (0,64 mg + 20 mg)/g

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDN [zł]	WDS [zł]
Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml	■	■	■	■	■	■	■	■
Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml	■	■	■	■	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDN – wysokość dopłaty NFZ; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Średni koszt za ml produktu leczniczego Salbetan oszacowano uwzględniając następujące udziały w rynku dla opakowania 100 ml oraz 50 ml: odpowiednio 47% oraz 53%. Udział w rynku jest analogiczny jak dla produktu referencyjnego (Belosalic) zawierającego tę samą substancję czynną reprezentującego wielkości opakowań 50 ml oraz 100 ml – dane zaczerpnięto z IMS za okres I-VI 2017 r.

Koszt jednostkowy za gram kalcyptriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu skalkulowano w oparciu o koszt poszczególnych opakowań KAL/BET przy uwzględnieniu ich udziałów w rynku, które z kolei oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań przeliczonych na liczbę zrefundowanych gramów za okres 11.2016-05.2017 roku.

Koszt jednostkowy za ml klobetazolu w postaci roztworu skalkulowano w oparciu o koszt poszczególnych opakowań KLO przy uwzględnieniu ich udziałów w rynku, które z kolei oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań przeliczonych na liczbę zrefundowanych ml za 2017 rok.

Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie wnioskodawcy

Preparat	Średni ważony koszt jednostkowy	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Salbetan (Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum), roztwór na skórę (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml	■	■
Salbetan (Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum), roztwór na skórę (0,64 mg + 20 mg)/g, 100 ml	■	■
Daivobet (Bethametasonum, Calcipotriolum), żel, (50 µg+0,5 mg)/g, 1 but. po 30 g	1,961 zł/g	2,869 zł/g
Daivobet (Bethametasonum, Calcipotriolum), żel, (50 µg+0,5 mg)/g, 1 but. po 60 g		
Dermovate (Clobetasoli propionas), roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml	0,177 zł/ml	0,431 zł/ml
Dermovate (Clobetasoli propionas), roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml		

Udziały w rynku

Udziały w rynku produktów leczniczych Daivobet i Dermovate, oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań przeliczonych na liczbę zrefundowanych gramów za okres 11.2016-05.2017 roku. Szczegóły znajdują się w rozdziale 7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Z kolei udziały w rynku wnioskowanej technologii, tj. produktu leczniczego Salbetan, określono na poziomie 47% dla opakowania 100 ml oraz 53% dla opakowania 50 ml. Przy oszacowaniach wykorzystano dane IMS za okres I-VI 2017 r., wzięto pod uwagę produkt referencyjny Belosalic zawierający tę samą substancję czynną oraz wielkości opakowań 50 i 100 ml.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd badań zawierających użyteczności w populacji dorosłych z łuszczyką owłosionej skóry głowy dla rozważanych stanów w modelu. Uwzględniając dane z dwóch publikacji Affleck 2011 i Sawyer 2013 przyjęto użyteczności zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 27. Przegląd użyteczności dla rozważanych stanów w modelu.

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość
Stan przed rozpoczęciem terapii (baseline)	SF-6D*	0,767
Odpowiedź na leczenie* (zysk użyteczności)	SF-6D*	0,0292 (SD: 0,1075)
Brak odpowiedzi na leczenie* (zysk użyteczności#)	SF-6D*	0,0111 (SD: 0,1062)

*zaczepnięto z badania *Kragballe 2009* (publikacja *Ortonne 2009*), w którym zastosowano metodę pomiaru użyteczności SF-36 i przekształcono na SF-6D za pomocą algorytmu mapowania z publikacji *Brazier 2002* (sposób przeliczenia wag użyteczności na jedną skalę opisano w rozdz. 8.3.1.3 analizy wnioskodawcy);

#odpowiedź na leczenie definiowana jest jako całkowite wyleczenie, a zatem pozostała grupa chorych (brak odpowiedzi) może również w minimalnym stopniu odpowiadać na leczenie (stąd w tej grupie możemy również uzyskać wzrost użyteczności).

Do powiązania efektu w postaci redukcji nasilenia świądu z jakością życia i wagą użyteczności wykorzystano dane pochodzące z publikacji *Mrowietz 2015* (ocen świądu i jakości życia u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą leczonych etanerceptem – PRISTINE). W badaniu wykazano, że istotna kliniczna poprawa świądu wiąże się ze wzrostem użyteczności (EQ-5D utility) o 0,21 (SD=0,27), z kolei nieistotna klinicznie poprawa świądu to wzrost wartości użyteczności o 0,10 (SD=0,33). Ponieważ w badaniu *Hillstrom 1982* nie wskazano wartości numerycznych nasilenia świądu, a jedynie przedstawiono informację o istotnej statystycznie ($p<0,05$) redukcji świądu pomiędzy interwencjami BET/SAL i KLO, w analizie przyjęto konserwatywnie, że stosowanie BET/SAL wiąże się z poprawą użyteczności o 0,1 (SD=0,33) w stosunku do KLO (tj. wartość użyteczności poprawy nieistotnej klinicznie).

5.1.3. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie BET/SAL vs KLO – roczny horyzont czasowy

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej CUA, porównanie BET/SAL vs KLO

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	BET/SAL	KLO	BET/SAL	KLO
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	0,79	0,77	0,79	0,77
Efekt inkrementalny [QALY]	0,02		0,02	
ICUR [zł/QALY]	BET/SAL dominująca		BET/SAL dominująca	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BET/SAL w miejsce KLO jest tańsze i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania BET/SAL vs KLO wskazuje, że BET/SAL jest technologią dominującą nad KLO zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Ponadto wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 134 514 zł).

Porównanie BET/SAL vs KAL/BET – 60-tygodniowy horyzont czasowy

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej CCA, porównanie BET/SAL vs KAL/BET

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	BET/SAL	KAL/BET	BET/SAL	KAL/BET
Koszty całkowite [PLN]		1 172,96		1 464,75
Efekty [QALY]	0,9036	0,9033	0,9036	0,9033
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]		1 298,48		1 621,48

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy BET/SAL jest interwencją o niższym współczynniku CUR w porównaniu do KAL/BET. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY)

przy stosowaniu BET/SAL wynosi [] z perspektywy NFZ oraz [] z perspektywy wspólnej, z kolei koszt stosowania KAL/BET wynosi odpowiednio 1 298,48 zł/QALY oraz 1 621,48 zł/QALY.

Komentarz analityków Agencji

Należy zwrócić uwagę, że mimo iż koszt Salbetanu za ml jest wyższy niż koszt klobetazolu za ml, to łączne koszty leczenia BET/SAL są niższe niż łączne koszty leczenia KLO, przy założeniu jednakowego zużycia obu leków, tj. 166,16 ml. Wynika to z przyjętego w modelu prawdopodobieństw uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie: na poziomie 0,84 dla ocenianej interwencji oraz 0,60 dla komparatora (źródłem danych jest badanie *Hillstrom 1982*).

5.1.4. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 381,42 zł z perspektywy NFZ oraz 192,53 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Z uwagi na fakt, iż wyniki badania *Hillstrom 1982* nie świadczą jednoznacznie o wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (szczegóły w ocenie AKL niniejszej AWA), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Oszacowana przez analityków Agencji wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Salbetan (0,64 mg + 20 mg)/g, 50 ml, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (klobetazol) wynosi 13,99 zł².

Oszacowana przez analityków Agencji wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Salbetan (0,64 mg + 20 mg)/g, 100 ml, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (klobetazol) wynosi 27,98 zł².

5.1.5. Wyniki analizy wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano zmiany następujących parametrów:

- zużycie pełnych opakowań leków,
- minimalna i maksymalna wielkość zużycia leku na jeden rzut leczenia,
- odsetek odpowiedzi na leczenie łącznie (średnia z dwóch ramion badania) dla BET/SAL i KLO z badania *Hillstrom 1982*,
- zestaw użyteczności na podstawie przeskalowania z metody SF-6D na EQ-5D,
- brak uwzględnienia zysku użyteczności w ramieniu BET/SAL w zakresie redukcji świądu,
- horyzont czasowy 2 lata oraz 5 lat.

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono metodą symulacji *Monte Carlo* dla 100 000 kroków, w ramach których obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Porównanie BET/SAL vs KLO

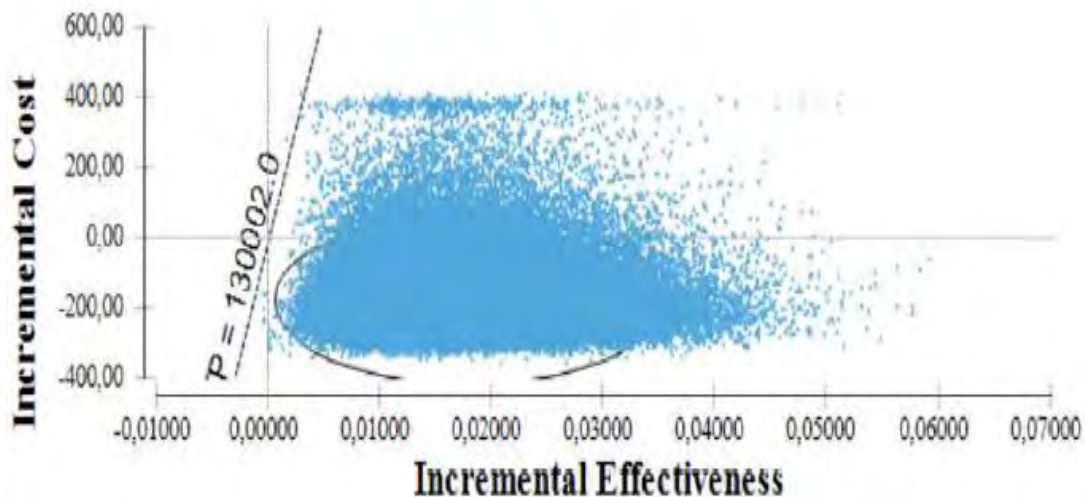
Większość scenariuszy analizy wrażliwości potwierdziło wnioski z analizy podstawowej, wykazując, że stosowanie wnioskowanej technologii (BET/SAL w postaci roztworu) jest tańsze od stosowania KLO. Największą zmianę wartości współczynnika ICUR zaobserwowano przy założeniu alternatywnego odsetka odpowiedzi na leczenie dla BET/SAL i KLO na podstawie średniej z dwóch ramion badania *Hillstrom 1982* (0,72). Terapia BET/SAL przestaje być dominująca, ICUR wynosi wówczas [] z perspektywy NFZ oraz [] z perspektywy wspólnej. Również przyjęcie 5 letniego horyzontu czasowego analizy powoduje, że terapia BET/SAL

² Z uwagi na brak określonego DDD dla klobetazolu, przyjęto założenie wnioskodawcy o jednakowym zużyciu i dawkowaniu produktów leczniczych BET/SAL i KLO, wobec tego koszt stosowania wnioskowanej technologii przyrównano bezpośrednio do kosztu stosowania komparatora. W porównaniu przyjęto najniższą, ujętą w Obwieszczeniu MZ, UCZ preparatu zawierającego klobetazol tj. Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml, 50 ml.

przestaje być dominująca, ICUR wynosi wówczas [] z perspektywy NFZ oraz [] zł z perspektywy wspólnej.

Przedstawione w AE wnioskodawcy wykresy analizy probabilistycznej zarówno dla wariantu z perspektywy wspólnej, jak i NFZ wskazują, iż większość wartości ICUR leży w IV ćwiartce układu współrzędnych, a zatem uzyskanie dodatkowego efektu przy zastosowaniu BET/SAL zamiast KLO wiąże się z mniejszymi kosztami zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (BET/SAL jest strategią dominującą).

Wykres 1. Niepewność oszacowania współczynnika ICUR dla porównania BET/SAL vs KLO (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa NFZ³



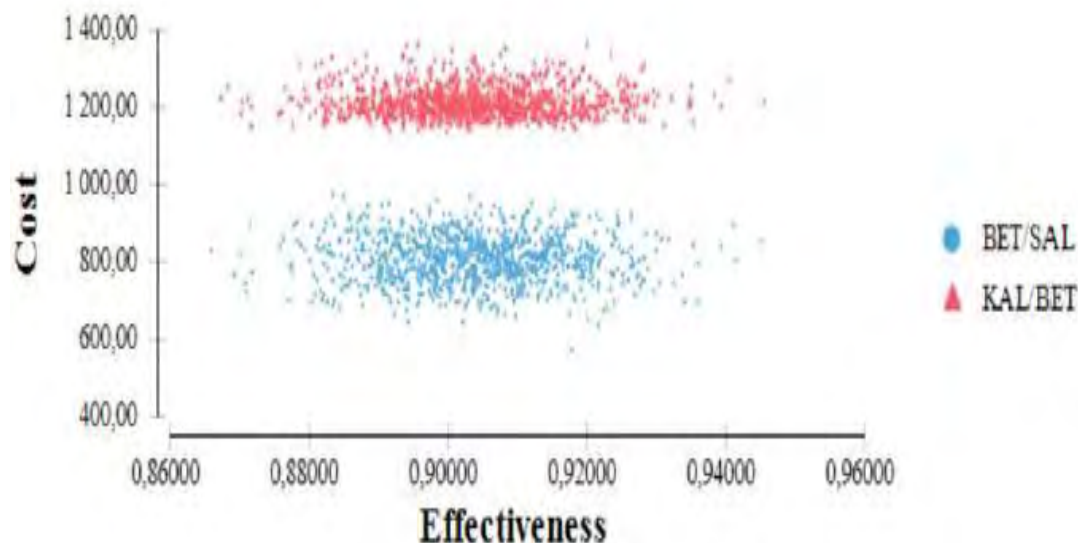
Porównanie BET/SAL vs KAL/BET

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej, wykazując, że stosowanie wnioskowanej technologii (BET/SAL w postaci roztworu) jest terapią o niższym koszcie uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (CUR) w porównaniu do leczenia za pomocą KAL/BET. Największy wzrost wartości współczynnika CUR zaobserwowano przy założeniu alternatywnych wartości użyteczności, współczynnik CUR rośnie wówczas o 46% dla BET/SAL i KAL/BET z obu perspektyw.

Przedstawione w AE wnioskodawcy wykresy analizy probabilistycznej zarówno dla wariantu z perspektywy wspólnej, jak i NFZ wskazują, iż oceniane interwencje cechuje porównywalny rozrzut efektów, przy czym terapia BET/SAL umiejscowiona jest w zakresie niższych kosztów w porównaniu do KAL/BET.

³ Aktualny próg (krzywa WTP) wynosi 134 514 zł, nie zmienia to jednak wnioskowania z analizy probabilistycznej (prawie wszystkie wartości ICUR znajdują się poniżej krzywej).

Wykres 2. Niepewność oszacowania kosztów i efektów (wykres rozproszenia) dla porównania BET/SAL vs KAL/BET (jednostka efektywności: QALY) - perspektywa NFZ



5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór komparatorów w analizach został szczegółowo omówiony w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Technikę kosztów użyteczności przyjęto dla porównania BET/SAL i KLO. Natomiast w porównaniu BET/SAL i KAL/BET przyjęto technikę kosztów efektywności. W opinii analityków Agencji przeprowadzenie CUA jest nieuzasadnione, szczegóły omówiono w rozdz. 5.2.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy dla CUA tj. porównanie BET/SAL z KLO oraz 60-tygodniowy dla CCA tj. porównania BET/SAL z KAT/BET.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK/NIE	Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych w przypadku rocznego horyzontu czasowego, natomiast w przypadku 60-tygodniowego horyzontu czasowego uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	W przypadku braku danych dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy poszukiwano użyteczności dla populacji z łuszczycą.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

5.2.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W niniejszej ocenie przedstawiono najważniejsze wyniki i założenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, przy czym w opinii analityków Agencji za najważniejszą technikę analityczną w omawianym wskazaniu dla porównania BET/SAL vs KLO należałoby uznać analizę minimalizacji kosztów.

Największe wątpliwości co do przedłożonej AE budzą założenia modelu wnioskodawcy dotyczące efektów zdrowotnych. Jedyna istotna statystycznie różnica na korzyść BET/SAL dotyczyła redukcji świądu, przy czym w publikacji *Hillstrom 1982* nie przedstawiono danych liczbowych dotyczących tego parametru poza wartością $p < 0,05$. Nieznana jest zatem rzeczywista różnica w redukcji świądu pomiędzy analizowanymi lekami. W związku z brakiem wartości numerycznych dla tego parametru, przy jednoczesnej konieczności powiązania efektu w postaci redukcji nasilenia świądu z jakością życia i wagą użyteczności, w CUA wnioskodawcy wykorzystano dane z piśmiennictwa – z publikacją *Mrowietz 2015*. Należy jednak zwrócić uwagę, że dotyczyły one pacjentów z łuszczycą leczonych etanerceptem, podczas gdy populację docelową w analizowanym wniosku stanowią pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Ponadto zgodnie z przyjętą techniką analityczną w modelu uwzględniono prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w oparciu o wyniki badania *Hillstrom 1982*, w którym to różnica w odsetkach pacjentów z odpowiedzią na leczenie nie osiągnęła istotności statystycznej.

Jak wykazała analiza wrażliwości przyjęcie alternatywnego odsetka odpowiedzi na leczenie dla BET/SAL i KLO na podstawie średniej z dwóch ramion badania *Hillstrom 1982* (tj. na poziomie 0,72) powoduje, że wnioskowana technologia przestaje być dominująca nad komparatorem. Należy zauważyć, że tego typu założenie przedstawia sytuację niewykazania istotnych różnic dla odsetka odpowiedzi na leczenie w poszczególnych grupach.

W kontekście powyższych rozważań, w opinii analityków Agencji przedłożona CUA cechuje się niską wiarygodnością. Należy podkreślić że jej główne założenie dotyczące przewagi skuteczności klinicznej BET/SAL nad KLO budzi duże wątpliwości, a przedłożone dowody naukowe nie wskazują na to jednoznacznie.

5.2.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

1. *„Dostępność informacji na temat liczby zużytych ml/g substancji stosowanych na owłosioną skórę głowy oraz średniej długości ich stosowania w warunkach polskich. W opracowaniu wykorzystano jednak najlepsze źródła, na podstawie, których możliwe było przeprowadzenie stosownych kalkulacji, a zastosowane podejście do założeń przyjętych w analizie jest konserwatywne (równe zużycie leku w ramieniu BET/SAL i KLO). Zmianę parametru zużycie leku testowano w ramach analizy wrażliwości, która to wykazała stabilność wyników analizy podstawowej”;*

Komentarz analityka Agencji:

ChPL Salbetan nie precyzuje wymaganej dawki leku, przy czym lek stosuje się na zmienioną chorobowo skórę raz lub dwa razy na dobę. Jeśli nastąpi poprawa, można zmniejszyć częstość stosowania produktu. Podkreśla się jednak, że u dorosłych nie wolno stosować maksymalnej dawki dobowej kwasu salicylowego, wynoszącej 2 g, dłużej niż przez tydzień, a zgodnie z ogólną zasadą, czas trwania leczenia należy ograniczyć do najkrótszego możliwego okresu, a dawkowanie – do najmniejszej możliwej dawki. Zarówno zapisy w ChPL Dermovate (Clobetasoli propionas) jak i ChPL Salbetan informują, że miejsca chorobowo zmienione należy pokrywać cienką warstwą produktu leczniczego. Można zatem stwierdzić, że przyjęte dawkowanie na tym samym poziomie dla interwencji i komparatora jest uzasadnione, aczkolwiek przyjęta wartość wiąże się z pewnym ograniczeniem.

2. *„Brak danych liczbowych o redukcji nasilenia świądu w ramieniu BET/SAL względem KLO mimo wykazania istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego w badaniu *Hillstrom 1982* (...)”;*

Komentarz analityka Agencji:

Wyżej wymienione ograniczenie na temat braku danych liczbowych jest jednym z kluczowych i istotnie wpływa na wiarygodność analizy. W opinii analityków Agencji nie można jednoznacznie wnioskować o wyższości w skuteczności klinicznej terapii BET/SAL nad KLO jedynie na podstawie informacji o istotności statystycznej różnicy ($p < 0,05$) dla jednego z parametrów, bez podania wartości liczbowych. Powoduje to również obniżenie wiarygodności przyjętych założeń co do danych wejściowych zaimplementowanych do modelu. Skalkulowane prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w okresie 3 tygodni (0,84) odnosi się do nieistotnego statystycznie wyniku. W związku z brakiem jednoznacznych dowodów klinicznych przemawiających na korzyść ocenianej interwencji, a co za tym idzie brakiem różnic w skuteczności pomiędzy ocenianymi interwencjami zasadne jest porównanie kosztów obu terapii, co przedstawiono w obliczeniach własnych Agencji (rozdz. 5.2.4).

Dodatkowe ograniczenie wskazane przez analityków Agencji:

1. Podstawą modelu Markowa przygotowanego w programie TreeAge Pro opartego na włączonych do AKL badaniach są stany zdrowia, które są związane z odpowiedzią na leczenie. Tymczasem dla odpowiedzi na leczenie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do komparatora (BET/SAL vs KLO, *Hillstrom 1982*).
2. Do powiązania efektu w postaci redukcji nasilenia świądu z jakością życia i wagą użyteczności wykorzystano dane pochodzące z publikacji Mrowietz 2015, gdzie ocena świądu i jakości życia przeprowadzona była u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą leczonych etanerceptem (badanie PRISTINE). Z kolei w badaniu *Hillstrom 1982*, jak również w ocenianym wskazaniu, populacją docelową są pacjenci z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

5.2.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, a także testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Jako dodatkowy element walidacji modelu uznano przeprowadzoną w AE analizę wrażliwości. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania BET/SAL w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Nie odnaleziono jednak publikacji odnoszących się do opłacalności ocenianej technologii medycznej stosowanej w analizowanej populacji. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował właściwych informacji tj. długoterminowych badań klinicznych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.2.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała istotne ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne, w ramach których obliczono koszty 3-tygodniowej terapii preparatami Salbetan (SAL/BET) i Dermovate (KLO) przy założeniu jednakowej ich skuteczności. Koszty oszacowano uwzględniając zużycie leku w ml.

W poniższych tabelach przedstawiono przyjęte dane wejściowe i wyniki porównania kosztów terapii produktem leczniczym Salbetan z preparatem zawierającym klobetazol tj. Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml (z Obwieszczenia MZ uwzględniono cenę Dermovate, który ma z największy udział w rynku tj. na poziomie 84%). Przy oszacowaniach uwzględniono założenia wnioskodawcy dotyczące kosztów jednostkowych za ml analizowanych preparatów oraz średniego zużycia leków na cykl terapii wynoszący trzy tygodnie.

Tabela 31. Dane wejściowe do obliczeń CMA

Preparat	CD [zł]	PO	Koszt za 1 ml [zł]			Średnie zużycie na 3 tyg. cykl leczenia [ml]	Koszt terapii na 3-tyg. [zł]		
			NFZ	Wspólna	Pacjent		NFZ	Wspólna	Pacjent
Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml									
Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml									
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml *	16,63	50%	0,177	0,433	0,256	166,18	29,41	71,96	42,54

* w przypadku preparatu Dermovate w postaci roztworu refundowane są opakowania 25 ml i 50 ml

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji trzytygodniowy koszt stosowania produktu leczniczego Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml w miejsce Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml jest droższe zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektyw wspólnej i pacjenta.

Tabela 32. Wyniki CMA – oszacowania Agencji dla porównania Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml vs Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml

Parametr	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]		Perspektywa pacjenta [zł]	
	SAL/BET	KLO	SAL/BET	KLO	SAL/BET	KLO
Całkowity koszt leczenia [zł]		29,41		71,96		42,54
Różnica kosztów [zł]						

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji trzytygodniowy koszt stosowania produktu leczniczego Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml w miejsce Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml (koszty w przeliczeniu na 1 ml) jest droższe z perspektyw NFZ i wspólnej, natomiast tańsze z perspektywy pacjenta.

Tabela 33. Wyniki CMA – oszacowania Agencji dla porównania Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml vs Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml

Parametr	Perspektywa NFZ [zł]		Perspektywa wspólna [zł]		Perspektywa pacjenta [zł]	
	SAL/BET	KLO	SAL/BET	KLO	SAL/BET	KLO
Całkowity koszt leczenia [zł]		29,41		71,96		42,54
Różnica kosztów [zł]						

Przygotowano ponadto zestawienie tabelaryczne kosztów poszczególnych terapii nier refundowanych tj. odpowiedników leku Salbetan stosowanych w ocenianym wskazaniu. Odstąpiono od obliczeń uwzględniających inne alternatywne technologie (rozdz. 3.6 Technologie alternatywne) z uwagi na trudności w oszacowaniu wielkości zużycia leków na podstawie ich ChPL. W poniższych oszacowaniach jako czas leczenia przyjęto okres trzech tygodni. Dodatkowo należy zaznaczyć, że nier refundowany Salbetan jest droższy od pozostałych preparatów BET/SAL.

Tabela 34. Nierefundowane produkty lecznicze (odpowiedniki leku Salbetan) stosowane w analizowanym wskazaniu, ocena kosztów trzytygodniowej terapii

Preparat zawierający: Betamethasone dipropionate+Salicylic acid	Cena 100%* [zł]	PO	Koszt za 1 ml [zł]		Średnie zużycie na 3 tyg. cykl leczenia [ml]**	Koszt terapii na 3-tyg. [zł]	
			NFZ	Pacjent		NFZ	Pacjent
Bez refundacji							
Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml	30,86	100%	0	0,62	166,18	0	102,57
Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml	61,72		0	0,62		0	102,57
Diprosalic płyn na skórę - but. 30 ml	16,99		0	0,57		0	94,11
Belosalic (0,5 mg+20 mg)/g, płyn na skórę - but. 50 ml	27,99		0	0,56		0	93,03
Belosalic(0,5 mg+20 mg)/g, płyn na skórę - but. 100 ml	42,99		0	0,43		0	71,44
Bedicort salic, (0,5 mg+20 mg)/g, roztw. na skórę - but. 50 ml	26,99		0	0,54		0	89,70
Po objęciu refundacją produktu leczniczego Salbetan							
Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml		50%			166,18		
Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml							

* Ceny zaczerpnięte z danych internetowych (www.doz.pl, https://indeks.mp.pl/)

** Średnie zużycie w ml na 3 tyg. cykl leczenia przyjęto na poziomie założeń wnioskodawcy dla ocenianej technologii Salbetan

5.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL) w postaci roztworu, stosowany dwa razy dziennie, z klobetazolem (KLO) w postaci roztworu stosowanym dwa razy dziennie (analiza użyteczności kosztów) oraz z kalcyptriolem w połączeniu z betametazonem (KAL/BET) w postaci żelu stosowanym raz dziennie (analiza konsekwencji kosztów).

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na łuszczycę owłosionej skóry głowy preparatu Salbetan zamiast roztworu klobetazolu nieznacznie wpływa na poprawę jakości życia - pozwala na uzyskanie niewielkiej różnicy w zakresie inkrementalnego wyniku w jednostkach QALY. Koszt zastosowania wnioskowanej technologii tj. BET/SAL jest niższy niż koszt KLO zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej: płatnika i pacjenta. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wskazuje, że BET/SAL jest technologią dominującą nad KLO zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Ponadto, wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 134 514 zł).

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że stosowanie preparatu Salbetan jest interwencją o niższym współczynniku CUR w porównaniu do kalcypetriolu w połączeniu z betametazonem w żelu. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy stosowaniu BET/SAL wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej, natomiast koszt stosowania KAL/BET wynosi odpowiednio 1 298,48 zł/QALY oraz 1 621,48 zł/QALY.

Największe wątpliwości analityków Agencji budzi prawidłowość założeń dotyczących uzyskanych efektów zdrowotnych. Parametry wejściowe dotyczące różnic w skuteczności porównywanych interwencji mają poważne ograniczenia. W badaniu *Hillstrom 1982*, nie przedstawiono wartości liczbowej dla jedynej istotnej statystycznie różnicy tj. redukcji świądu (poza informacją o wartości $p < 0,05$). Z kolei wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu o dane z publikacji (*Mrowietz 2015*) dotyczącej populacji szerszej niż analizowana, przyjmującej lek immunosupresyjny działający systemowo, podczas gdy wnioskowana technologia jest preparatem złożonym zawierającym kortykosteroid stosowanym miejscowo. Ponadto, na przyjęte w modelu różnice w skuteczności klinicznej ocenianych interwencji składają się również różnice w odsetkach pacjentów z odpowiedzią na leczenie, które w badaniu nie wykazały istotności statystycznej. Zaimplementowanie tych danych do modelu obarczone jest dużą niepewnością. Co więcej w przedstawionym w AKL badaniu *Hillstrom 1982* nie uzyskano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie pozostałych punktów końcowych. W związku z tym przedłożona CUA cechuje się niską wiarygodnością, a właściwszą w analizowanym zagadnieniu techniką analityczną byłaby CMA. Zwrócono na to uwagę w ramach wezwania do uzupełnienia wymagań minimalnych, aczkolwiek wnioskodawca podtrzymał swoje uzasadnienie, co do wykazania wyższości klinicznej BET/SAL nad KLO.

W zakresie danych wejściowych do modelu wątpliwości może budzić ponadto przyjęte założenie dotyczące średniego dziennego zużycia płynu Salbetan. Autorzy analizy na podstawie piśmiennictwa przyjęli średnie zużycie na trzytygodniowy cykl leczenia na poziomie 166,18 ml. ChPL nie precyzuje wymaganej dawki leku, stąd wiarygodność oszacowanego zużycia może być ograniczona.

Wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są niższe niż wartości progowe. Z uwagi na fakt, iż wyniki badania *Hillstrom 1982* nie świadczą jednoznacznie o wyższości ocenianego leku technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (szczegóły w ocenie AKL niniejszej AWA), w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Zgodnie z przeprowadzonym oszacowaniem własnym, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Salbetan (0,64 mg + 20 mg)/g, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi odpowiednio dla opakowania 50 ml w przybliżeniu 13,99 zł oraz dla opakowania 100 ml w przybliżeniu 27,98 zł.

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne (Rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA). Jako bardziej wiarygodne i jednocześnie zgodne z przedłożonymi danymi klinicznymi wydaje się przyjęcie założenia jednakowej skuteczności ocenianych interwencji, a co za tym idzie przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w ramach AE. Według oszacowań analityków Agencji stosowanie produktu leczniczego Salbetan, (Betamethasoni dipropionas 0,64 mg + Acidum salicylicum 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml w miejsce Dermovate (Clobetasoli propionas), roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml jest droższe zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej i pacjenta. Z kolei stosowanie produktu leczniczego Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml w miejsce Dermovate (Clobetasoli propionas), roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml jest droższe z perspektyw NFZ i wspólnej, natomiast tańsze z perspektywy pacjenta. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Salbetan będzie tańszy dla pacjenta w porównaniu do nier refundowanych odpowiedników o ok. [] – przy założeniu, że dopłata pacjenta za opakowanie 50 ml wyniesie [], a za opakowanie 100 ml wyniesie [].

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny opracowań wtórnych, w ramach którego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym stosowanego w analizowanej populacji (wnioskodawca wskazuje, że nie odnaleziono także analiz oceniających wnioskowaną interwencję w szerszej niż analizowana populacji).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Salbetan zawierającego betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz dodatkowo z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację stanowią dorośli z łuszczycą owłosionej skóry głowy.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji leku Salbetan w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z założeniami tego scenariusza pacjenci stosują refundowany obecnie preparat złożony w postaci analogu witaminy D i betametazonu lub klobetazolu, a także nier refundowany betametazon z kwasem salicylowym (lek Salbetan).

Scenariusz nowy zakłada refundację leku Salbetan w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Przyjęto, że lek będzie finansowany w ramach lecznictwa otwartego z 50% odpłatnością pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej jest: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Przejęcie udziałów w rynku oszacowano względem wybranych komparatorów, tj. kalcypotriolu z betametazonem oraz klobetazolu, zakładając przejęcie ponad 50% udziałów w rynku ogółem przez produkt leczniczy Salbetan w scenariuszu nowym.

Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano różne wartości poszczególnych parametrów. Zmiany dotyczyły m.in: wielkości populacji chorych, udziałów w rynku, dawkowania leku, zużycia leku, liczby rzutów choroby oraz ceny zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych GUS, danych epidemiologicznych oraz danych NFZ. Wyjściem dla ustalenia całkowitej liczebności populacji były dane refundacyjne dla leków wybranych jako komparatory, tj. Daivobet (kalcypotriol+betametazon) oraz Dermovate (klobetazol) pochodzące z komunikatów DGL za okres styczeń-lipiec 2017 r., które odzwierciedlają zapotrzebowanie na refundowane leki miejscowe stosowane w łuszczycy owłosionej skóry głowy. Należy jednak zwrócić uwagę, iż leki te mogą być stosowane u nieco szerszej populacji niż wnioskowana, tj. w przypadku klobetazolu w leczeniu owłosionej skóry głowy w trudnym do leczenia postaci wyprysku, w którym dotychczas

stosowane leczenie słabszymi steroidami okazało się nieskuteczne, oraz w przypadku kalcyptriolu z betametazonem w leczeniu łuszczycy umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy. W związku z powyższym oszacowana populacja może być trochę zawyżona, jednak jest to podejście konserwatywne. Wnioskodawca oszacował roczne zużycie kalcyptriolu w połączeniu z betametazonem na podstawie danych pochodzących z raportów Agencji oceniających lek Enstilar (kalcyptriol/betametazon we wskazaniu: leczenie łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, raport nr OT.4350.4.2017) oraz lek Daivobet (kalcyptriol/betametazon 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, raport nr 14.OT.4350.7). Roczne zużycie klobetazolu oparto na danych DGL, gdyż zgodnie z opinią eksperta przedstawioną przez wnioskodawcę, oszacowanie populacji w oparciu o zużycie leków we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w przypadku klobetazolu nie powinno być znacznie przeszacowane (trudny w leczeniu wyprysk jest rzadko spotykaną jednostką chorobową). Wnioskodawca uwzględniając roczne zużycie leków wybranych jako komparatory, dawkę na rzut leczenia oraz liczbę rzutów leczenia na rok oszacował liczbę osób dorosłych w Polsce z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Kalkulacja populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, str. 23, tab. 6)

Parametr		Stan aktualny*	I rok	II rok	Źródła danych
Roczne zużycie KLO w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy [ml]		7 713 416	7 891 553	7 930 125	Dane NFZ
Roczne zużycie KAL/BET w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy [g]		2 711 761	3 066 163	3 252 077	
Średnie zużycie leku na rok na pacjenta		KLO: Średnia wartość – 451 ml (zakres: 339-755) KAL/BET: Średnia wartość – 157 g (zakres: 149-238)			<ul style="list-style-type: none"> Dane dotyczące dawki na rzut leczenia pochodzą z publikacji <i>Hillström 1982, Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009</i> Dane dotyczące liczby rzutów leczenia na rok pochodzą z modelu skonstruowanego na potrzeby analizy ekonomicznej wnioskodawcy
Liczba osób dorosłych w Polsce z łuszczycą owłosionej skóry głowy (wnioskowana populacja)	średnia	35 025	43 173	44 786	Oszacowanie wnioskodawcy
	min	21 980	29 462	30 637	
	max	41 818	50 003	51 709	

*okres od 03.2017 r. do 02.2018 r.

Skróty: KAL/BET – kalcyptriol/betametazon; KLO – klobetazol; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Koszty

W AWB uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem łuszczycy owłosionej skóry głowy, tj. koszty wnioskowanego leku oraz koszty leków wybranych jako komparatory (kalcyptriol w połączeniu z betametazonem oraz klobetazol).

Koszt wnioskowanego leku

Wnioskodawca założył finansowanie leku Salbetan w ramach nowej grupy limitowej z 50% odpłatnością pacjenta. Należy zwrócić uwagę na ustaloną przez wnioskodawcę wysokość limitu finansowania, który został wyznaczony w oparciu o założenie, że opakowanie leku Salbetan o pojemności 100 ml będzie podstawą limitu. Zgodnie z Ustawą refundacyjną „podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia (...)” (art. 15, pkt.4). Lek Salbetan nie był dotychczas refundowany, a cena hurtowa za jednostkę preparatu jest taka sama dla obu prezentacji leku (50 oraz 100 ml). Ustawa refundacyjna nie doprecyzowuje, które opakowanie miałyby być podstawą limitu w powyższej sytuacji, w związku z czym nie jest możliwe stwierdzenie, która prezentacja leku będzie stanowić podstawę limitu. Wysokość limitu finansowania założona przez wnioskodawcę nie jest błędna, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, że możliwy jest również wariant, w którym opakowanie leku Salbetan 50 ml

będzie stanowić podstawę limitu. W celu wykazania wpływu zmiany podstawy limitu na wydatki płatnika publicznego, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przedstawione w rozdziale 6.3.3.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 36. Koszt produktu leczniczego Salbetan [PLN]

Nazwa, substancja czynna, dawka, postać, opakowanie	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	Wysokość refundacji NFZ	Wysokość dopłaty pacjenta	Koszt za 1 ml z perspektywy NFZ	Koszt za 1ml z perspektywy pacjenta
Salbetan, betametazon + kwas salicylowy, (0,64mg + 20mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml									
Salbetan, betametazon + kwas salicylowy, (0,64mg + 20mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml									

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

Koszty pozostałych leków

Przedstawione przez wnioskodawcę koszty leków pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87). Na dzień przygotowywania niniejszego raportu dostępne było nowe Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129), aczkolwiek ceny poszczególnych leków nie uległy zmianie.

Tabela 37. Koszty pozostałych leków uwzględnionych w AWB wnioskodawcy [PLN]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	CD	WLF	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ	Koszt jednostkowy z perspektywy NFZ (zł/1ml)
Klobetazol					
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5mg/ml, 25 ml	11,26	8,85	50%	4,43	0,177
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5mg/ml, 50 ml	21,66	17,69		8,85	
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5mg/ml, 50 ml	18,89	17,69		8,85	
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5mg/ml, 50 ml	18,94	17,69		8,85	
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5mg/ml, 25 ml	9,32	8,85		4,43	
Kalcypotriol + betametazon					
Daivobet, żel, (50µg+0,5mg)/g, 1 but. po 30g	88,08	84,03	30%	58,82	1,961
Daivobet, żel, (50µg+0,5mg)/g, 1 but. po 60g	168,06	168,06		117,64	

Skróty: CD – cena detaliczna; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; WLF – wysokość limitu finansowania

Udziały w rynku

Udziały w rynku analizowanych technologii medycznych oszacowano w oparciu o opinię eksperta wnioskodawcy oraz danych pochodzących z komunikatów DGL. W scenariuszu nowym założono, że populacja pacjentów stosujących KAL/BET spadnie o 30%, natomiast populacja pacjentów stosujących KLO o 70%. Na podstawie danych IMS wnioskodawca przeprowadził kalkulację liczby pacjentów stosujących dotychczas leki nierefundowane zawierające betametazon z kwasem salicylowym. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że 82%

całkowitej sprzedaży BET/SAL mogłaby być objęta refundacją, analogicznie do struktury sprzedaży komparatorów, tj. KAL/BET oraz KLO. Z kolei udział Salbetanu w rynku leków zawierających BET/SAL ustalono na poziomie 30% (oszacowania oparto na podstawie atrakcyjności cenowej leku oraz założeniu, że popyt jest odwrotnie proporcjonalny do ceny z perspektywy pacjenta).

Tabela 38. Udziały w rynku analizowanych technologii medycznych (rynek refundowanych produktów) na podstawie oszacowań wnioskodawcy [%]

Nazwa produktu	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Betametazon/kwas salicylowy w postaci roztworu	0	0	56	56
Kalcypotriol/betametazon w postaci żelu	53	54	32	32
Klobetazol w postaci roztworu	47	46	12	12
Łącznie	100			

Zużycie leków

Średnie zużycie leków na rzut leczenia dla BET/SAL oraz KLO wynoszące 166,18 ml oszacowano na podstawie publikacji *Hilström 1982*. W przypadku KAL/BET średnie zużycie leku na rzut leczenia wynoszące 73,82 g oszacowano na podstawie publikacji *Jemec 2008*, *Kragballe 2009* oraz *van de Kerkhof 2009*. Wnioskodawca uwzględnił także informacje zawarte w ChPL i opinię eksperta w celu przedstawienia wariantu minimalnego i maksymalnego dla dawkowania powyższych leków. W celu oszacowania zużycia poszczególnych leków na rok, wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z modelu przedstawionego w ramach analizy ekonomicznej, w którym oszacowano średnią liczbę rzutów leczenia wynoszącą dla BET/SAL oraz KLO – 2,71, natomiast dla KAL/BET – 2,13. Na podstawie powyższych danych oszacowano roczne zużycie leków: w przypadku BET/SAL oraz KLO – 450,84 ml, natomiast dla KAL/BET – 157,08 g.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	min. 29 462 prawd. 43 173 maks. 50 003	min. 30 637 prawd. 44 786 maks. 51 709
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	743	864
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	24 258	25 017

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	-154 670	-191 581	263 245	222 315

Z perspektywy NFZ podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Salbetan (betametazon + kwas salicylowy) spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 154,7 tys. zł w I roku oraz o ok. 191,6 tys. zł w II roku przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy wspólnej podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Salbetan (betametazon + kwas salicylowy) spowoduje wzrost wydatków o ok. 263,2 tys. zł w I roku oraz o ok. 222,3 tys. zł w II roku przyjętego horyzontu czasowego.

Wnioskodawca przeprowadził także oszacowania z perspektywy pacjenta, zgodnie z którymi podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Salbetan spowoduje wzrost wydatków po stronie pacjenta o ok. 417,9 tys. zł w I roku oraz o ok. 413,9 tys. zł w II roku przyjętego horyzontu czasowego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z danymi NFZ w latach 2014-2016 liczba pacjentów z rozpoznaną łuszczycą pospolitą (ICD-10 L40.0) wynosiła ok. 67 tys. osób. Wnioskodawca wskazał mniejszą liczebność populacji (ok. 44 tys. chorych), jednak może to wynikać z faktu, iż jest to liczebność zawężona do dorosłych pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił liczebność populacji oszacowaną na podstawie danych sprzedażowych dla poszczególnych leków, które częściowo pokrywają się z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję. W latach 2014-2016 u ok. 17 tys. chorych ze zdiagnozowaną łuszczycą pospolitą stosowano klobetazol w postaci roztworu (podobną wartość przyjął wnioskodawca w scenariuszu istniejącym), natomiast kalcypotriol z betametazonem w roku 2017 niecałe 27 tys. chorych (wnioskodawca założył liczebność na poziomie ok. 20 tys. osób, a więc wartość niższą, aczkolwiek należy zwrócić uwagę, iż dane NFZ odnoszą się do łącznej liczebności populacji stosującej kalcypotriol z betametazonem, bez wyszczególnienia u jakiego odsetka pacjentów preparat był stosowany na owłosioną skórę głowy). Oszacowanie liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych nie było możliwe, ze względu na dużą rozpiętość i zróżnicowanie danych demograficznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał wybrany horyzont czasowy wraz z uzasadnieniem. 2-letni horyzont jest zgodny z Wytycznymi AOTMIT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, wnioskodawca zaktualizował AWB o aktualny na dzień złożenia wniosku komunikat DGL za okres styczeń-lipiec 2017 r.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył, że 30% pacjentów stosujących KAL/BET oraz 70% pacjentów stosujących KLO przejdzie na terapię BET/SAL. Założenie to zostało oparte na podstawie opinii jednego eksperta. W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnił, że wobec braku innych danych, powyższe założenie jest najbardziej wiarygodne. Zgodnie z opiniami dwóch ekspertów otrzymanymi przez Agencję, odsetki pacjentów stosujących KAL/BET w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BET/SAL pozostaną na tym samym poziomie, gdyż Salbetan przejmie udziały wyłącznie leków nierefundowanych zawierających betametazon z kwasem salicylowym. Należy podkreślić, że spadek udziałów w rynku KAL/BET jest głównym czynnikiem generującym oszczędności dla płatnika publicznego. Wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości (AW) wariant, w którym lek Salbetan odbiera udziały wyłącznie lekom nierefundowanym. Zgodnie z oszacowaniami, jest to wariant który powoduje największy wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu do pozostałych scenariuszy AW.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Produkt leczniczy Salbetan nie był dotychczas refundowany.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. Prognoza sprzedaży opakowań leku Salbetan (opakowania 50ml i 100 ml) przedstawiona w AWB wnioskodawcy w scenariuszu nowym przewyższa prawie 3-krotnie określoną we wniosku refundacyjnym roczną wielkość dostaw w pierwszym roku refundacji oraz prawie 2-krotnie w drugim roku refundacji. W związku z powyższym określone przez wnioskodawcę roczne wielkości dostaw opakowań leku mogą być niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania na lek.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (poniższe cytaty pochodzą z AWB wnioskodawcy, rodz. 9, s. 66):

- (...) brak możliwości zawężenia kosztów leków wyłącznie do leczenia pacjentów z populacji docelowej – łuszczyca owłosionej skóry głowy. Analizowano leki w postaci roztworu na skórę z grupy limitowej 56.0 oraz w postaci żelu z grupy limitowej 18.6. Dane NFZ nie różnicują liczby zrefundowanych opakowań leków w podziale na jednostki chorobowe, w których zostały wydane. Na podstawie rocznego zużycia preparatu Daivobet żel w łuszczyca skóry gładkiej oraz ogółem w łuszczyca oszacowano zużycie leku we wskazaniu łuszczyca owłosionej skóry głowy. Nie było jednak możliwe zawężenie liczby sprzedanych opakowań leku klobetazol wyłącznie w rozważanym wskazaniu.
- (...) brak danych refundacyjnych dla Daivobet żel z dłuższego okresu po wprowadzeniu refundacji (dostępne są dane za 7 miesięcy od wprowadzenia refundacji). Wiązało się to z potrzebą prognozowania liczby sprzedanych jednostek leku na kolejne lata horyzontu czasowego analizy.

3. (...) brak polskich danych o średnim zużyciu leków przez pacjentów. Kalkulacji dokonano, zatem na podstawie danych o dawkowaniu porównywanych interwencji z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej jak również na podstawie liczby nawrotów choroby na rok. Testowano również szeroko założenia, co do zużycia leku na rzut leczenia oraz ilości nawrotów na rok leczenia.

Komentarz Agencji:

- Najbardziej niepewnym parametrem w AWB wnioskodawcy są założenia dotyczące przejęcia udziałów w rynku przez lek Salbetan w scenariuszu nowym. Założono, że wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana u 30% pacjentów stosujących dotychczas kalcypotriol z betametazonem oraz u 70% pacjentów stosujących dotychczas klobetazol. Założenie to zostało oparte na podstawie opinii jednego eksperta oraz na podstawie danych sprzedażowych odnoszących się do sytuacji na rynku leków po wprowadzeniu refundacji KAL/BET, zgodnie z którymi KAL/BET odebrał częściowo udziały KLO, a nie tylko rozszerzył rynek refundacyjny o pacjentów korzystających dotychczas z preparatów nierefundowanych. W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnił, że wobec braku innych danych, powyższe założenie jest najbardziej wiarygodne. Spośród otrzymanych przez Agencję czterech opinii ekspertów klinicznych, trzech wskazało, że aktualnie stosowany jest Daivobet (kalcypotriol z betametazonem), z czego dwóch odniosło się do odsetka pacjentów stosujących powyższy lek. Zarówno prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc oraz prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka wskazały, że odsetek pacjentów stosujących Daivobet w przypadku objęcia refundacją leku Salbetan nie zmieni się, aczkolwiek wartości podane przez ekspertów znacznie się różniły. Pierwsza eksperta wskazała, że odsetek pacjentów stosujących Daivobet przed i po refundacji Salbetanu będzie wynosić 40%, natomiast druga ekspertka wskazała na 5%. Należy podkreślić, że udział w rynku KAL/BET jest kluczowy dla wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego, gdyż stanowi najwyższy udział w kosztach po stronie komparatora. Niewielki spadek udziałów względem tego oszacowanego przez wnioskodawcę (z 30% na 26%⁴) powoduje wzrost wydatków NFZ, nie zaś wygenerowanie oszczędności. W ramach analizy wrażliwości przedstawiony został wariant, w którym Salbetan przejmuje wyłącznie rynek leków nierefundowanych (odpowiedników, tj. leków zawierających betametazon z kwasem salicylowym) – oszacowania wykazały wzrost kosztów inkrementalnych o ponad 590% w I roku przyjętego horyzontu czasowego. Udziały w rynku leku zawierającego kalcypotriol z betametazonem są parametrem najbardziej wpływającym na wyniki analizy wpływu na budżet, aczkolwiek precyzyjne ich oszacowanie jest utrudnione, w związku z czym koszty inkrementalne wykazujące oszczędności po stronie płatnika w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy, należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Kolejnym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca ustalenia podstawy limitu w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca założył, że lek Salbetan o pojemności 100 ml będzie stanowić podstawę limitu. Zgodnie z Ustawą refundacyjną „podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia (...)” (art. 15, pkt.4). Lek Salbetan nie był dotychczas refundowany, a cena hurtowa za jednostkę preparatu jest taka sama dla obu prezentacji leku (50 ml oraz 100 ml). Ustawa refundacyjna nie precyzuje postępowania w zaistniałej sytuacji, w związku z czym nie jest możliwe stwierdzenie, która prezentacja leku będzie stanowić podstawę limitu. Wysokość limitu finansowania założona przez wnioskodawcę nie jest błędna, aczkolwiek należy uwzględnić również możliwość, że opakowanie leku Salbetan 50 ml będzie stanowić podstawę limitu. Założenie to przetestowano w ramach obliczeń własnych. Wykazały one, że przyjęcie powyższego wariantu skutkuje wzrostem wydatków płatnika publicznego w I roku oraz niewielkim spadkiem wydatków w II roku przyjętego horyzontu czasowego (odpowiednio wzrost o [] i spadek o []).
- Prognoza sprzedaży opakowań leku Salbetan (opakowania 50ml i 100 ml) przedstawiona w AWB wnioskodawcy w scenariuszu nowym przewyższa prawie 3-krotnie określoną we wniosku refundacyjnym roczną wielkość dostaw w pierwszym roku refundacji oraz prawie 2-krotnie w drugim roku refundacji. W związku z powyższym liczba opakowań leku może być niewystarczająca.

⁴ oszacowanie przeprowadzone przez analityka Agencji z wykorzystaniem modelu przedstawionego przez wnioskodawcę

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano parametry, których według wnioskodawcy nie udało się oszacować z wystarczającą pewnością, tj.: liczebność populacji docelowej, dawkowanie, przejęcie udziałów w rynku, zużycie opakowań leków, liczba rzutów choroby na rok oraz cena zbytu netto wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 42. Parametry analizy wrażliwości

Wariant	Parametry testowane	Wartość w analizie podstawowej
AW1	Minimalna wielkość populacji chorych: 29 462 oraz 30 637 pacjentów odpowiednio w I oraz II roku przyjętego horyzontu czasowego.	43 173 oraz 44 786 pacjentów odpowiednio w I oraz II roku przyjętego horyzontu czasowego.
AW2	Maksymalna wielkość populacji chorych: 50 003 oraz 51 709 pacjentów odpowiednio w I oraz II roku przyjętego horyzontu czasowego.	
AW3	Minimalne dawkowanie ocenianych interwencji: BET/SAL – 125ml KAL/BET – 70g KLO – 125ml	BET/SAL – 166,18ml KAL/BET – 73,82g KLO – 166,18ml
AW4	Maksymalne dawkowanie ocenianych interwencji: BET/SAL – 278,40ml KAL/BET – 112,00g KLO – 278,40ml	
AW5	Odsetek pacjentów stosujących BET/SAL w scenariuszu „nowym”, którzy przeszli z rynku leków refundowanych: 100%	40%
AW6	Odsetek pacjentów stosujących BET/SAL w scenariuszu „nowym”, którzy przeszli z rynku leków refundowanych: 0%	
AW7	Zużycie pełnych opakowań na rzut leczenia	Zużycie pełnych opakowań na rok leczenia
AW8	Maksymalna liczba rzutów choroby na rok: BET/SAL – 4/rok KAL/BET – 4/rok KLO – 4/rok	BET/SAL – 2,71/rok KAL/BET – 2,13/rok KLO – 2,71/rok
AW9	Cena zbytu netto leku Salbetan +5% zakładanej	50ml – ██████████
AW10	Cena zbytu netto leku Salbetan -5% zakładanej	100ml – ██████████

W analizie wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę największy wpływ na wyniki ma przyjęcie scenariusza, w którym lek Salbetan odbiera udziały w rynku wyłącznie lekom dotychczas nierefundowanym (odpowiednikom). W scenariuszu tym wydatki inkrementalne wzrastają o 591% w I roku oraz 519% w II roku przyjętego horyzontu czasowego przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego. Należy zwrócić uwagę, iż scenariusz ten wydaje się być bardziej prawdopodobny niż scenariusz przyjęty przez wnioskodawcę jako podstawowy, biorąc pod uwagę wcześniejszy komentarz analityków Agencji (patrz rozdz. 6.3.1.)

Wariant zakładający odebranie przez Salbetan udziałów w rynku wyłącznie lekom refundowanym wykazuje największe oszczędności po stronie płatnika publicznego: spadek wydatków względem wariantu podstawowego o 491% w I roku oraz o 419% w II roku przyjętego horyzontu czasowego.

Analiza wrażliwości wykazała również, że założenie minimalnej wielkości populacji oraz maksymalnego dawkowania na rzut leczenia rozważanych interwencji będzie powodować większe wydatki dla płatnika publicznego, pozostałe zaś warianty będą generować oszczędności.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja AWB wnioskodawcy wykazała, że istnieje możliwość wyboru leku Salbetan 50 ml jako podstawy limitu finansowania (patrz rozdz. 6.1.2.), w związku z czym przeprowadzono dodatkowo obliczenia własne uwzględniające odmienną wysokość limitu finansowania. Oszacowania wykazały, że zmiana powyższego parametru zmienia główne wnioskowanie z analizy, gdyż w I roku refundacji wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wzrosną o ok. [redacted], natomiast w II roku oszczędności wyniosą niecałe [redacted]. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w zależności od wysokości limitu finansowania

Nazwa, dawka	CZN	UCZ	CHB	CD	WLF	Wydatki inkrementalne NFZ [zł]	
						I rok	II rok
Podstawa limitu – Salbetan 100 ml							
Salbetan, 50 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-154 670	-191 581
Sa betan, 100 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
Podstawa limitu – Salbetan 50 ml							
Salbetan, 50 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sa betan, 100 ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

6.4. Komentarz Agencji

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Salbetan dojdzie do spadku wydatków płatnika publicznego oraz wzrostu wydatków świadczeniobiorcy. Koszty płatnika spadną o ok. o ok. 154,7 tys. zł w I roku oraz o ok. 191,6 tys. zł w II roku przyjętego horyzontu czasowego, podczas gdy koszty z perspektywy wspólnej wzrosną o ok. 263,2 tys. zł w I roku oraz o ok. 222,3 tys. zł w II roku przyjętego horyzontu czasowego. Należy jednak podkreślić, że przedstawione w analizie podstawowej wydatki mogą nie odzwierciedlać rzeczywiście ponoszonych kosztów, gdyż założenia dotyczące przejęcia udziałów w rynku kalcyptriolu z betametazonem przez Salbetan mogą być zawyżone. W ramach odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca wyjaśnił, że oparł swe założenia na najbardziej wiarygodnych, dostępnych danych. Założono, że wnioskowana technologia medyczna będzie stosowana u 30% pacjentów stosujących dotychczas kalcyptriol z betametazonem oraz u 70% pacjentów stosujących dotychczas klobetazol. Udział w rynku KAL/BET jest kluczowy dla wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego, gdyż stanowi najwyższy udział w kosztach po stronie komparatora. Niewielki spadek udziałów względem tego oszacowanego przez wnioskodawcę (z 30% na 26%) powoduje wzrost wydatków NFZ, nie zaś wygenerowanie oszczędności. W ramach analizy wrażliwości przedstawiony został wariant (będący jednocześnie wariantem mającym największy wpływ na wydatki po stronie płatnika publicznego), w którym Salbetan przejmuje wyłącznie rynek leków nier refundowanych (odpowiedników) – oszacowania wykazały wzrost kosztów inkrementalnych o ponad 590% w I roku przyjętego horyzontu czasowego, co może być bardziej prawdopodobnym scenariuszem, niż wariant podstawowy wnioskodawcy. Udziały w rynku leku zawierającego kalcyptriol z betametazonem są parametrem najbardziej wpływającym na wyniki analizy wpływu na budżet, aczkolwiek precyzyjne ich oszacowanie jest utrudnione. Kolejnym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca ustalenia podstawy limitu. Wnioskodawca założył, że lek Salbetan o pojemności 100 ml będzie stanowić podstawę limitu, podczas gdy cena hurtowa za jednostkę preparatu jest taka sama dla obu prezentacji leku. Przy założeniu, że podstawę limitu będzie stanowić Salbetan 50 ml, wydatki inkrementalne są wyższe i wykazują wzrost wydatków płatnika publicznego w I roku refundacji oraz niewielki spadek w II roku (odpowiednio wzrost o [redacted] i spadek o [redacted]). Zwraca także uwagę roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym, która może być niewystarczająca biorąc pod uwagę prognozę sprzedaży opakowań leku Salbetan uwzględnioną w AWB wnioskodawcy. Należy także zaznaczyć, że oszacowania liczebności populacji nie zostały oparte na danych epidemiologicznych (brak szczegółowych informacji), lecz na danych sprzedażowych pochodzących z komunikatów DGL, które to odnoszą się do zużycia całych opakowań, nie zaś ilości rzeczywiście zużytego leku. W związku z powyższym liczebność populacji może być nieznacznie przeszacowana, aczkolwiek jest to podejście konserwatywne.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatów zawierających betametazon w skojarzeniu z kwasem salicylowym we wskazaniu łuszczyca owłosionej skóry głowy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.01.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych: betamethasone AND salicylic, Salbetan, Diprosalic, Belosalic, Bedicort salic. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje francuskiego HAS z lat 2008, 2012, 2013, według których stosowanie Diprosalicu wiąże się z niewielkimi korzyściami. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów zawierających betametazon w skojarzeniu z kwasem salicylowym

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2008, 2012, 2013	Diprosalic jest zalecany w następujących wskazaniach: Dermatozy wrażliwe na kortykosteroidy przebiegające z keratynizacją lub zmianami nabłonkowymi. Wskazaniem preferowanym do stosowania miejscowych kortykosteroidów są zliszajowacenia. Leczenie kortykosteroidami jest jedną z terapii zazwyczaj stosowanych w przypadku: łuszczyca, liszaju, łojotokowego zapalenia skóry poza obrębem twarzy.	<p>Rekomendacja z 2008 roku dotyczyła utrzymania na liście leków refundowanych preparatu Diprosalic w postaci maści i roztworu. Postać roztworu jest szczególnie zalecana w leczeniu owłosionej skóry głowy, rejonów owłosionych i fałdów skórnych.</p> <p>Ponowna ocena zasadności refundacji wynika z pojawienia się nowych dowodów naukowych, nie wpływają one jednak na wcześniejszą ocenę leku. Lek zostaje utrzymany na wykazie leków refundowanych. Poziom refundacji: 35%.</p> <p>W ponownej ocenie HAS z 2012 roku zmniejszono poziom refundacji do 15 %. Według rekomendacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzenia silnego kortykosteroidu z keratolitycznym kwasem jest umiarkowany m.in. ze względu na połączenie działań niepożądanych dwóch aktywnych składników (zatrucie salicylanami, systemowe działanie kortykosteroidów).</p> <p>Podsumowując korzyści ze stosowania Diprosalicu we wszystkich wskazaniach są niewielkie.</p> <p>W rekomendacji HAS z 2013 roku podtrzymano rekomendowany poziom refundacji 15% oraz konkluzję o niewielkich korzyściach, jakie niesie ze sobą stosowanie preparatu.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUSTAT za 2016 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 29.01.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Salbetan nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych). Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że produkt leczniczy Salbetan został zarejestrowany w procedurze zdecentralizowanej w wybranych krajach Unii Europejskiej. Informacja przedstawiona w tabeli nie dotyczy innych leków złożonych zawierających dipropionian betametazonu i kwas salicylowy, które mogą być również dostępne w innych krajach. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 1.12.2017, znak PLR.4600.1440.2017.5MC (data wpływu do AOTMiT 1.12.2017) oraz pismem z dnia 1.12.2017, znak PLR.4600.1441.2017.5MC (data wpływu do AOTMiT 1.12.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Salbetan (Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum), roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g, butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku, 50 ml, kod EAN: 5909991254988,
- Salbetan (Betamethasoni dipropionas + Acidum salicylicum), roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g, butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku, 100 ml, kod EAN: 5909991254995,

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Salbetan, będzie on dostępny w aptece na receptę w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy, przy poziomie odpłatności 50%.

Problem zdrowotny

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

Skóra głowy często stanowi pierwszą lokalizację zmian łuszczycowych. Kliniczne objawy łuszczycy w obrębie skóry głowy są bardzo zmienne – od niewielkiego, ledwo dostrzegalnego złuszczenia do nasilonej hiperkeratozy. Choroba przyjmuje postać zgrubiałych placków, dokładnie odgraniczonych od skóry zdrowej lub rozlanych na czoło i skórę za uszami. Zajęcie owłosionej skóry głowy przez łuszczycę sięga 50-80% wszystkich chorych na łuszczycę.

Łuszczyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nawroty choroby często występują jesienią i wiosną, co można wyjaśnić prowokującym działaniem infekcji dróg oddechowych i zmniejszeniem nasłonecznienia w tym okresie. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczycy są nieprzewidywalne.

Podawana w piśmiennictwie częstość występowania łuszczycy przyjmuje bardzo różne wartości, które mogą być wynikiem różnic metodologicznych, ale także uwarunkowań genetycznych, demograficznych i środowiskowych danych populacji. W Wielkiej Brytanii, Skandynawii i Europie Zachodniej częstość występowania łuszczycy ocenia się na ok. 1-2 %.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Salbetan (betametazon + kwas salicylowy w postaci roztworu) we wnioskowanym wskazaniu wskazał preparat skojarzony kalcypotriol + betametazon w postaci żelu oraz klobetazol w postaci roztworu. Należy jednak zwrócić uwagę, iż na rynku leków dostępne są nierefundowane odpowiedniki leku Salbetan (Belosalic, Diprosalic, Bedicort Salic) – wskazane przez ekspertów jako technologie, które zostaną zastąpione przez wnioskowany lek po objęciu go refundacją. Ponadto, wśród leków nierefundowanych, w Polsce dostępny jest szereg preparatów, które mogą być potencjalnie stosowane w analizowanym wskazaniu: mometazon (płyn, emulsja), kalcypotriol z betametazonem w piance, klobetazol (pianka, szampon). Eksperti wśród technologii alternatywnych wskazywali również na leki recepturowe zawierające cygnolinę oraz kwas salicylowy z mocznikiem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Jedynym przedstawionym przez wnioskodawcę badaniem bezpośrednio porównującym skuteczność BET/SAL z KLO w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy jest RCT Hillström 1982. Głównym punktem końcowym badania jest indukcja remisji choroby (usunięcie zmian łuszczycowych). Różnica między BET/SAL a KLO w zakresie głównego punktu końcowego nie była istotna statystycznie, aczkolwiek odsetek pacjentów wyleczonych w grupie BET/SAL był wyższy niż w grupie KLO (84% vs. 60%). Jedynym istotnym statystycznie parametrem była redukcja świądu, jednak w publikacji źródłowej nie zamieszczono żadnych informacji dotyczących sposobu mierzenia tego parametru, ani żadnych wartości liczbowych (odsetków pacjentów ze

świadkiem przed i po badaniu w poszczególnych grupach), poza wartością $p < 0,05$. W opinii analityków Agencji wnioskowanie o wyższości BET/SAL na podstawie wyników badania Hillström 1982 jest niezasadne.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BET/SAL z drugim z komparatorów KAL/BET. W związku z brakiem możliwości wykonania porównania bezpośredniego jak i pośredniego wnioskodawca wykonał analizę jakościową wyników dla porównywanych interwencji. Jednak porównywanie odsetków pacjentów wyleczonych z badań dla BET/SAL z badaniami dla KAL/BET nie jest miarodajne ze względu na różnice w definiowaniu punktu końcowego, jakim jest wyleczenie (remisja) oraz brakiem opisu populacji pacjentów, biorących udział w badaniach dla BET/SAL, przez który wyniki badań należy interpretować ze szczególną ostrożnością.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa stosowania BET/SAL wskazuje, że jest on dobrze tolerowany przez pacjentów. W badaniach randomizowanych, zdarzenia niepożądane występowały u 0% do 4% (1 na 25 pacjentów, Hillström 1982) pacjentów, natomiast w badaniach obserwacyjnych włączonych przez wnioskodawcę do dodatkowej analizy bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane występowały u 0% do 33% (10 na 30 pacjentów, Lindemayr 1981) pacjentów, przy czym w badaniu o najwyższym odsetku pacjentów, u których wystąpiły AEs brali udział pacjenci z łuszczycą i innymi dermatozami skóry głowy, a w wynikach nie podano na jakie schorzenia cierpieli pacjenci z AEs. Okres obserwacji pacjentów był krótki – podobnie jak w badaniach randomizowanych wynosił 3-4 tygodnie, przez co nie wiadomo, czy lek jest bezpieczny w długim okresie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na łuszczycę owłosionej skóry głowy preparatu Salbetan zamiast roztworu klobetazolu nieznacznie wpływa na poprawę jakości życia - pozwala na uzyskanie niewielkiej różnicy w zakresie inkrementalnego wyniku w jednostkach QALY. Koszt zastosowania wnioskowanej technologii tj. BET/SAL jest niższy niż koszt KLO zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej: płatnika i pacjenta. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wskazuje, że BET/SAL jest technologią dominującą nad KLO zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Ponadto, wartość ICUR znajduje się poniżej proggu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 134 514 zł).

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że stosowanie preparatu Salbetan jest interwencją o niższym współczynniku CUR w porównaniu do kalcyptriolu w połączeniu z betametazonem w żelu. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy stosowaniu BET/SAL wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej, natomiast koszt stosowania KAL/BET wynosi odpowiednio 1 298,48 zł/QALY oraz 1 621,48 zł/QALY.

Z uwagi na fakt, iż wyniki badania *Hillstrom 1982* nie świadczą jednoznacznie o wyższości ocenianego leku technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (szczegóły w ocenie AKL niniejszej AWA), w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Zgodnie z przeprowadzonym oszacowaniem własnym, wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Salbetan (0,64 mg + 20 mg)/g, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi odpowiednio dla opakowania 50 ml w przybliżeniu 13,99 zł oraz dla opakowania 100 ml w przybliżeniu 27,98 zł.

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne (Rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA). Jako bardziej wiarygodne i jednocześnie zgodne z przedłożonymi danymi klinicznymi wydaje się przyjęcie założenia jednakowej skuteczności ocenianych interwencji, a co za tym idzie przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w ramach AE. Według oszacowań analityków Agencji stosowanie produktu leczniczego Salbetan, (Betamethasoni dipropionas 0,64 mg + Acidum salicylicum 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml w miejsce Dermovate (Clobetasoli propionas), roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml jest droższe zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej i pacjenta. Z kolei stosowanie produktu leczniczego Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml w miejsce Dermovate (Clobetasoli propionas), roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml jest droższe z perspektyw NFZ i wspólnej, natomiast tańsze z perspektywy pacjenta.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według analizy wnioskodawcy z perspektywy NFZ podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Salbetan (betametazon + kwas salicylowy) spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 154,7 tys. zł w I roku oraz o ok. 191,6 tys. zł w II roku przyjętego horyzontu czasowego. Z perspektywy wspólnej podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Salbetan (betametazon + kwas salicylowy) spowoduje wzrost wydatków o ok. 263,2 tys. zł w I roku oraz o ok. 222,3 tys. zł w II roku przyjętego horyzontu czasowego.

Głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest założenie o przejściu udziałów w rynku kalcyptriolu z betametazonem przez Salbetan. Udział w rynku KAL/BET jest kluczowy dla wydatków inkrementalnych z

perspektywy płatnika publicznego, gdyż stanowi najwyższy udział w kosztach po stronie komparatora. Wariant analizy wrażliwości (będący jednocześnie wariantem mającym największy wpływ na wydatki po stronie płatnika publicznego), w którym Salbetan przejmuje wyłącznie rynek leków nierefundowanych wykazał wzrost kosztów inkrementalnych o ponad 590% w I roku przyjętego horyzontu czasowego. Kolejnym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca ustalenia podstawy limitu. Wnioskodawca założył, że lek Salbetan o pojemności 100 ml będzie stanowił podstawę limitu, aczkolwiek przyjmując za podstawę limitu Salbetan 50 ml, oszacowane wydatki inkrementalne wskazują na większe wydatki płatnika publicznego w I roku finansowania, nie zaś oszczędności.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje francuskiego HAS z lat 2008, 2012, 2013, według których stosowanie Diprosalicy (betametazon + kwas salicylowy) wiąże się z niewielkimi korzyściami, m.in. ze względu na połączenie działań niepożądanych dwóch aktywnych składników.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwaga do całości analiz:		
<p>1. W przedłożonych analizach (APD, AKL, AE, BIA) należy dodatkowo uwzględnić porównanie z następującymi technologiami opcjonalnymi:</p>	<p>a) maślanem hydrokortyzonu (produkt leczniczy Laticort 0,1%) z grupy limitowej „55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej lub średniej sile działania”. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (Szepietowski 2012) w leczeniu łuszczyca owłosionej skóry głowy stosuje się „glikokortykosteroidy miejscowe o średniej lub dużej sile działania (...)”. Zgodnie z amerykańską oraz klasyfikacją miejscowych kortykosteroidów maślan hydrokortyzonu należy do grupy średnio-silnych miejscowych glikokortykosteroidów (Jaworek 2017), w związku z czym wykluczenie z grona komparatorów objętego refundacją leku Laticort 0,1% jest nieuzasadnione.</p> <p>b) glikokortykosteroidami w postaci kremów - flutykazonem i mometazonem. Wykluczenie ich ze względu na postać jest niewłaściwe, gdyż preparaty w postaci kremów mogą być stosowane przy leczeniu owłosionej skóry głowy - preparaty w postaci kremu znajdują się wśród środków stosowanych w leczeniu owłosionej skóry głowy wymienionych w europejskich wytycznych (Ortonne 2009).</p>	<p>TAK</p> <p>Wnioskodawca przedstawił rozszerzone uzasadnienie odnośnie pominięcia dodatkowych komparatorów wskazanych przez Agencję. Zdaniem analityków Agencji przedstawione uzasadnienie jest wystarczające.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>2. Wyników badania Hillstrom 1982 nie można potraktować jako dowodu naukowego potwierdzającego wyższą skuteczność BET/SAL w porównaniu do KLO. Jedyna zaobserwowana w badaniu różnica istotna statystycznie dotyczy zmniejszenia świądu, przy czym w publikacji źródłowej nie podano wartości liczbowych dla wyników dotyczących tego punktu końcowego uzyskanych w poszczególnych ramionach badania, a jedynie informację, że był to jedyny symptom, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść BET/SAL. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie ani pozostałych punktów końcowych. Konkluzją autorów publikacji jest, że badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w skuteczności BET/SAL i KLO poza działaniem przeciwświądowym. Zatem wnioskowanie w przedłożonych analizach o wyższości BET/SAL nad KLO nie jest zasadne. W związku z powyższym w AE dla porównania BET/SAL vs KLO zasadne jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów zamiast analizy kosztów użyteczności.</p> <p>W związku z pkt 1 i 2 analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4. ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4. ust. 2-3 Rozporządzenia,</p> <p>§ 5. ust. 1-12 Rozporządzenia,</p> <p>§ 6. ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>Zdaniem wnioskodawcy „zarzut Agencji odnośnie braku możliwości wykazania wyższości BET/SAL nad KLO na podstawie badania Hillstrom 1982 jest nieuzasadniony”. Wnioskodawca argumentuje to m.in. tym, że ustawa refundacyjna ani rozporządzenie ws. wymagań minimalnych „nie definiują precyzyjnie, czym jest uzyskanie wyższości ocenianej technologii nad innymi technologiami medycznymi”. Według wnioskodawcy „wyniki badania Hillstrom 1982 nie zostały przez ich autorów wystarczająco opisane, jednak wniosek jest jednoznaczny”.</p> <p>Analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, że wnioskowanie o wyższości ocenianej interwencji nad komparatorem w oparciu o wyniki badania Hillstrom 1982 nie jest zasadne. Podanie w publikacji źródłowej jedynie wartości p dla zaobserwowanej różnicy, bez żadnych wartości liczbowych, ani nawet bez doprecyzowania, w jaki sposób określano tą różnicę, nie jest wystarczającym dowodem na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że także autorzy przeglądu systematycznego Cochrane – Schlager 2016 opisując wyniki badania Hillstrom 1982 w ogóle nie przytaczają zawartej w publikacji źródłowej informacji o istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy w zakresie świądu, a jedynie odnoszą się do odpowiedzi na leczenie.</p>
<p>3. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W BIA wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku komunikaty DGL NFZ – w dn. 20.10.2017 opublikowano dane refundacyjne za okres styczeń-lipiec 2017;</p>	TAK	-
W ramach analizy klinicznej (AKL):		
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Do analizy włączono jedynie badania, w których „ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przedstawiona dla okresu leczenia wynoszącego nie dłużej niż 4 tyg.” (AKL s. 35), pomimo braku takiego ograniczenia w kryteriach włączenia i wykluczenia (AKL s. 13 14).</p>	TAK	Wyjaśnienia wnioskodawcy przedstawione w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych są wystarczające.
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4. ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). W AKL nie przedstawiono kwerend wyszukiwania dla porównania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL) z klobetazolem (KLO).</p>	TAK	-
<p>6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Do analizy włączano tylko wyniki dotyczące 4 tygodniowego okresu obserwacji, co nie zostało wystarczająco uzasadnione, w związku z czym nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa dla kalcyptriolu w połączeniu z betametazonem (KAL/BET).</p>	TAK	W uzupełnieniach wymagań minimalnych wnioskodawca podkreślił, że „Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby analizy włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem (...) czasu obserwacji”. Uzasadnił tym nieprzedstawienie wyników bezpieczeństwa KAL/BET, które dostępne były tylko dla 8-tyg. okresu obserwacji, podczas gdy wyniki dotyczące ocenianej interwencji, tj. BET/SAL dotyczyły 4-tyg. okresu obserwacji. Należy jednak zwrócić uwagę, że w AKL wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego BET/SAL vs KAL/BET, a jedynie zestawiono wyniki dla tych

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>interwencji. W związku z tym pominięcie jedynych dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa komparatora zdaniem analityków Agencji jest nieuzasadnione.</p> <p>W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił powyższe informacje.</p>
W ramach analizy ekonomicznej (AE):		
<p>7. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6). Brak spójności między AE a BIA odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. W AE przyjęto prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie na poziomie 0,84 dla BET/SAL i 0,60 dla KLO w oparciu o odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie z badania Hilström 1982. Jednakże różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej i z tego względu w BIA założono odsetek odpowiedzi na leczenie na tym samym poziomie 72% (średnia ważona dla ramienia BET/SAL i KLO z badania Hilström 1982).</p>	TAK	<p>Wyjaśnienia wnioskodawcy przedstawione w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych są wystarczające.</p>
<p>8. W zakresie porównania BET/SAL z KAL/BET oraz BET/SAL z KLO zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy. Przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań wyszczególnionych w § 5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>Z uwagi na fakt, iż wyniki badania <i>Hillstrom 1982</i> nie świadczą jednoznacznie o wyższości ocenianego leku technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.</p>
W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):		
<p>9. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). W BIA nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia przyjętych w analizie udziałów w rynku dla komparatorów w scenariuszu nowym. W oparciu o opinię eksperta założono, że „po wprowadzeniu refundacji BET/SAL populacja pacjentów stosujących KAL/BET spadnie o 30%, natomiast populacja pacjentów stosujących KLO o 70%” (BIA s. 29). Należy zwrócić uwagę, że oznacza to w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego znacznie większy spadek udziałów w rynku tańszego z komparatorów. Przedstawione w BIA uzasadnienie nie jest wystarczające. Ponadto, ze względu na dostępność na rynku preparatów zawierających betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym, które nie są objęte Obwieszczeniem MZ, zasadnym byłoby wykorzystanie danych sprzedażowych IMS Health Polska w celu przeprowadzenia oszacowań dotyczących struktury rynku i założeń odnośnie do przejęcia rynku w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet (uwzględniono jedynie dane dla leków Belosalic i Diprosalic, natomiast dostępny jest także Bedicort salic).</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił rozszerzone uzasadnienie odnośnie do oszacowanych udziałów w rynku oraz przedstawił dane sprzedażowe IMS Health Polska uwzględniające lek Bedicort salic. Zdaniem analityków Agencji przedstawione uzasadnienie jest wystarczające.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego: nd

Analiza kliniczna: nd

Analiza ekonomiczna: zastosowano nieprawidłową technikę analityczną, tj. analizę kosztów-użyteczności. Analitycy Agencji przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów, w związku z brakiem jednoznacznych dowodów na wyższość BET/SAL nad KLO.

Analiza wpływu na budżet: nd

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Curley 1990** Curley RK, Vickers CFH, Norris T, Glover DR, A comparative study of betamethasone dipropionate with salicylic acid and betamethasone valerate for the treatment of steroid-responsive dermatoses of the scalp. *Journal of Dermatological Treatment* (1990) 1:4 (203-206).
- Elie 1983** Elie R, Durocher LP, Kavalec EC. Effect of salicylic acid on the activity of betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. *J Int Med Res.* 1983;11(2):108-12
- Fredriksson 1976** Fredriksson T. A clinical comparison of 3 corticosteroid alcoholic solutions in the treatment of psoriasis of the scalp. *Pharmatherapeutica* 1976;1(4):252-6.
- Gip 1981** Gip L. Betamethasone dipropionate and salicylic acid in the treatment of psoriasis and seborrheic dermatitis. *Acta Therap* 1981; 7: 283-9.
- Hillström 1982** 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.
- Hillström 1978a, 1978b** Hillstrom L. Studies with betamethasone dipropionate lotion with salicylic acid (Diprosalic) in psoriasis and seborrheic eczema of the scalp. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 1978, VL: 24 NO: 1 PG: 46-50
- Hovding 1981** Hovding G. Treatment of psoriasis of the scalp with betamethasone 17,21-dipropionate plus salicylic acid lotion (diprosalic). *Pharmatherapeutica* vol 3, no 1, 1981.
- Jemec 2008** 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.
- Kragballe 2009** Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, Tan J, Nordin P, Segaert 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.
- Lindemayr 1981** Lindemayr H. Efficacy and tolerance of betamethasone dipropionate plus salicylic acid in the treatment of psoriasis and other steroid-responsive dermatoses. *Current Therapeutic Research* vol 29, no. 6, June 1981.
- Malfitan 1983** Malfitan VA. Betamethasone dipropionate and salicylic acid lotion for nonscalp dermatoses. *Clin Ther.* 1983;5(3):290-8
- Mattelaer 1979** Mattelaer G. Treatment of psoriasis and other chronic dermatoses. Reports on the use of Betamethasone Dipropionate with Salicylic Acid—Alcoholic Solution (Diprosalic Scalp Lotion) and Ointment (Diprosalic Ointment). *Clinical Trials Journal* 1979, vol. 16, no. 5.
- Schlager 2016** Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, Nast A. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2:CD009687.
- van de Kerkhof 2009** 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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAD 2009** Menter A, Korman NJ, Elmets CA I in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
- CDA 2009** Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Lipiec 2009. <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf> [dostęp 22.01.2018].
- DDG 2011a** Wozel G, Klein E, Mrowietz U, et al. Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(1):70-74.
- HAS 2008** Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania leku Diprosalic 2008, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_724456/fr/diprosalic-ct-5774 (dostęp 25.01.2018)
- HAS 2012** Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania leku Diprosalic 2012, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1216077/fr/diprosalic-18012012-avis-ct-11106 (dostęp 25.01.2018)
- HAS 2013** Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania leku Diprosalic 2013, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1649709/fr/diprosalic-18092013-avis-ct13017 (dostęp 25.01.2018)

NICE 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis, NICE clinical guideline 153, https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-pdf-188351533 (dostęp 22.01.2018).
PTD 2012	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. <i>Przeegl Dermatol</i> 2012; 99:83-96.
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline 121, http://www.sign.ac.uk/assets/sign121.pdf (dostęp 22.01.2018).
Zespół europejskich ekspertów 2009	Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, et al. Quality of life in patients with scalp psoriasis psoriasis treat-ed with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2009;23:919-926.
Zespół francuskich ekspertów 2012	Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP, Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists, <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2012, 26 (Suppl. 3), 1–10.
TC 2017	Chiricozzi, Pimpinelli, Ricceri, Bagnoni, Bartoli, Bellini, Brandini, Caproni, Castelli, Fimiani, Marsili, Mazzatenta, Niccoli, Panduri, Pellegrino, Sirna, Volpi, Romanelli, Prignano, Treatment of psoriasis with topical agents: Recommendations from a Tuscany Consensus, <i>Dermatol Ther.</i> 2017 Nov;30(6).
Pozostałe publikacje	
ChPL Salbetan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salbetan
AWA Daivobet 2014	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-7/2014 z dnia 16 maja 2014 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej zbytu produktu leczniczego Daivobet (kalcypotriol + betametazon) we wskazaniu: Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.
AWA Enstilar 2017	Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.4.2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej zbytu produktu leczniczego Enstilar (kalcypotriol + betametazon) we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Salbetan stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, [REDACTED]
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Salbetan stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, [REDACTED]
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Salbetan stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, [REDACTED]
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Salbetan stosowanego w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, [REDACTED]
- Zał. 5. Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Salbetan w odpowiedzi na pismo znak OT.4330.5.2017.BK.9, [REDACTED]