



## **Rekomendacja nr 17/2018**

**z dnia 15 lutego 2018r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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; 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, we wskazaniu  
leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego 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; 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, we wskazaniu leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza kliniczna w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z terapią złożoną kalcyptriol+dipropionan betametazonu została oparta o zestawienie wyników, natomiast dla porównania z klobetazolem odnaleziono 1 badanie zawierające porównanie bezpośrednie. Należy jednak wskazać, że włączone do analizy badania charakteryzowały się wieloma ograniczeniami, jak choćby brakiem szczegółowych informacji na temat włączonej populacji, czy brakiem wskazania wartości liczbowych dla punktu końcowego (świad) (Hillstrom 1982), które stanowiło punkt wyjścia do założeń analizy ekonomicznej. Ponadto włączone próby nie oceniały jakości życia pacjentów, co w przypadku łuszczycy jest istotnym aspektem. Analiza kliniczna nie dostarcza jednoznacznych informacji, które pozwoliłyby wnioskować o skuteczności wnioskowanej technologii medycznej względem komparatorów.



W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca dla porównania wnioskowanej technologii z klobetazolem wykonał analizę kosztów użyteczności, której wynik wskazuje na dominację ocenianej interwencji. Niemniej jednak biorąc pod uwagę znaczne ograniczenia analizy klinicznej (ograniczona możliwość wnioskowania w zakresie skuteczności Salbetanu), wykorzystanie tej techniki analitycznej nie jest uzasadnione. Przeprowadzone oszacowania własne Agencji porównujące koszty trzytygodniowej terapii betametazonem+kwas salicylowy z klobetazolem w większości wskazały, że terapia Salbetanem jest droższa (poza wariantem z perspektywy pacjenta dla opakowania 100ml).

W przypadku porównania Salbetanu z kalcypotriolem + dipropionianem betametazonu przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji z której wynika, że wnioskowana technologia jest interwencją o niższym współczynniku kosztów użyteczności w porównaniu do komparatora.

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na potencjalny spadek wydatków wynikający z objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że istotny wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące udziału w rynku Salbetanu w scenariuszu nowym. Niewielki spadek udziałów w rynku terapii kalcypotriol + dipropionian betametazonu względem udziałów oszacowanych przez wnioskodawcę (z 30% na 26%) powoduje wzrost wydatków NFZ, nie zaś wygenerowanie oszczędności. Założenia wnioskodawcy oparto na opinii eksperta, zatem mogą one nie odpowiadać rzeczywistej sytuacji, jaka może mieć miejsce po objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych 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, cena zbytu netto: ████████ PLN
- 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, cena zbytu netto: ████████ PLN

we wskazaniu leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 50% w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) (ICD-10 L 40.0) 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. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia.

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). Umiarkowaną częstość zachorowań obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2–3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. W Polsce, jak się szacuje, łuszczycza występuje u około 2% populacji. Łuszczycza może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczycza ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczycza stawowa może współistnieć z łuszczyczą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu m.in. wskaźnika: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*). Skala PASI pozwala na kompleksową i szczegółową ocenę, rumień, naciek i łuszczenie są punktowane w czterech miejscach anatomicznych – głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne. Wskaźnik mieści się w skali od 0 – 72, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta. Poprawę względem wyjściowych wartości PASI można ocenić porównując wyjściową wartość wskaźnika PASI z wartością wskaźnika PASI w trakcie lub po leczeniu i przedstawić w formie poprawy procentowej względem stanu wyjściowego. Na przykład PASI 50 oznacza zmniejszenie zmian o 50%, PASI 75 zmniejszenie zmian o 75%, PASI 90 zmniejszenie zmian o 90%. Za minimalną istotną klinicznie różnicę w przedmiotowej skali uznaje się zmniejszenie nasilenia objawów o 75%.

Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala PGA (ang. *Psoriasis Global Assessment*). Zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1-oznacza brak zmian łuszczycowych, 2-pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3-nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 4-stopień pośredni między 3 a 5, 5-umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 6-znaczny naciek. Ponadto do oceny łuszczycy wykorzystana może być skala IGA (*Investigators' Global Assessment*) dotycząca oceny przebiegu choroby i nasilenia zmian chorobowych. 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).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ramach miejscowego leczenia łagodnej do umiarkowanej łuszczycy owłosionej skóry głowy 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.

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. Zgodnie z wykazem surowców farmaceutycznych refundacji podlegają również leki recepturowe zawierające cygnolinę (ditranol).

W przedłożonych wraz z wnioskiem analizach jako technologie alternatywne wskazano: kalcypotriol w połączeniu z dipropionanem betametazonu oraz klobetazol. Wybór wnioskodawcy należy uznać za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Betametazon 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 złuszcząco 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Salbetan jest wskazany w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Wnioskowane wskazanie jest tożsame z rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności betametazonu dipropionianu w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL) przeprowadzono w porównaniu z betametazonem w połączeniu z kalcypotriolem (KAL/BET) oraz klobetazolem KLO. ). W ramach analizy klinicznej, w zakresie porównania salbetan vs. KAL/BET, przeprowadzono jedynie analizę jakościową wyników. Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z badań:

porównanie BET/SAL vs. KLO: badanie RCT Hillström 1982. Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 50 osób, okres obserwacji wynosił 3 tygodnie.

- badania dotyczące BET/SAL (uwzględniano jedynie wyniki z ramienia BET/SAL): badanie RCT Hillström 1978a oraz badanie RCT Fredriksson 1976. Liczba pacjentów uczestnicząca w badaniach wynosiła 78 i 90 osób, zaś okres obserwacji wynosił 3 i 4 tygodnie.
- badania dotyczące KAL/BET (uwzględniano jedynie wyniki z ramienia KAL/BET): badania RCT Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła 1505, 312 i 1417 osób, okres leczenia wynosił nie więcej niż 8 tygodni (nie wskazano okresu obserwacji).
- badania dotyczące skuteczności praktycznej BET/SAL: badanie Hillström 1978b, badanie Hovding 1981 oraz badanie Mattelaer 1979. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła 54, 38 i 50 osób. Czas leczenia/obserwacji wynosił 3 i 4 tygodnie.
- dodatkowa ocena bezpieczeństwa BET/SAL: badanie Hillström 1978b, badanie Hovding 1981, badanie Mattelaer 1979, badanie Gip 1981, badanie Lindemayr 1981 i badanie Malfitan 1983.

Ocena jakości badań zgodnie z metodą Cochrane wskazała, na wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach Hillström 1982 ( selektywne raportowanie), Fredriksson 1976 (selektywne raportowanie) oraz Kragballe 2009 (zaślepienie badaczy i pacjentów). Dla pozostałych badań w poszczególnych elementach oceny ryzyko określono na niskie lub nieznane.

#### *Skuteczność kliniczna*

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 skuteczności dla ocenianej interwencji (BET/SAL) w badaniach Hillström 1982 i Hillström 1978a były zbliżone – remisję choroby osiągnęło ok. 84% pacjentów. W badaniu Fredriksson 1976 odsetek ten był niższy i wyniósł ok. 77%.

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.

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).

### *Bezpieczeństwo*

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, natomiast 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 zdarzeń niepożądanych 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 były one 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.

### *Dodatkowa analiza bezpieczeństwa*

Do analizy włączono badania obserwacyjne oceniające 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,

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 wyłączone zostało 2 pacjentów. Nie podano jednak na jakie choroby cierpieli pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

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.

#### *Skuteczność praktyczna*

W badaniach Hillström 1978b, Mattelaer 1979 oraz Hovding 1981 oceniano stopień nasilenia symptomów choroby po zastosowaniu leczenia BET/SAL.

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.

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.

Według ChPL Salbetan do działań niepożądanych występujących z nieznaną częstością należą: wtórne zakażenia, uczulenie, nieostre widzenia, podrażnienie skóry, zanik skóry, rozstępy skórne, potówki, trądzik steroidowy, zanik barwnika skóry, teleangiektazje, pieczenie skóry, świąd, suchość skóry, zapalenie mieszków włosowych, zmiany porostu włosów, zapalenie skóry wokół ust, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, maceracja skóry, opóźnione gojenie się ran, łuszczenie się skóry. Podczas stosowania pod opatrunkami okluzyjnymi mogą częściej wystąpić następujące działania niepożądane: maceracja skóry, wtórne zakażenie, zanik skóry, rozstępy i potówki.

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.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanych interwencji BET/SAL względem KAL/BET. Nie było także możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Włączone do analizy jakościowej badania dla KAL/BET pochodzą z lat 70./80, kiedy standard opieki a także prowadzenia badań klinicznych mógł odbiegać od obecnego, przez co wnioskowanie na tej podstawie jest ograniczone. Brak jest możliwości porównania profilu bezpieczeństwa (BET/SAL vs KAL/BET) ze względu na różne okresy obserwacji (4 tyg. vs 8 tyg.). Ponadto badania charakteryzowały się niską jakością, jak również niską liczebnością pacjentów. Nie wskazano również informacji o rzeczywistym średnim czasie leczenia w poszczególnych badaniach.

- 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.
- W badaniach z ramienia BET/SAL nie oceniano jakości życia. W publikacjach analizujących KAL/BET jakość życia została oceniona wyłącznie w publikacji Ortonne 2009. Należy zaznaczyć, że w przypadku łuszczycy ocena jakości życia wg pacjentów jest istotnym aspektem przy ocenie efektu terapeutycznego ocenianej technologii.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W badaniach Hillström 1982 i Hillström 1978 brakuje 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%).
- 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. Ponadto, w badaniach tych nie przedstawiono pełnych informacji dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów. W badaniu Hillström 1978a w analizie skuteczności klinicznej reguła ITT (ang. intention to treat, zgodnie z zaplanowanym leczeniem) nie została zachowana.
- W badaniu Hillström 1982 nie podano charakterystyki populacji, co jest jego dużym 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. Ponadto wyniki z badania Hillström 1982 nie zostały przedstawione dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. W związku z czym w analizie reguła ITT nie została zachowana (skuteczność, bezpieczeństwo);
- W badaniu Hillström 1978a nie podano wieku pacjentów włączonych do badania. Wnioskodawca w analizie wskazał, że „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.” Założenie to nie ma jednak uzasadnienia. 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.
- W badaniu Hillström 1982 nie przedstawiono szczegółowych danych (liczby, odsetków) dotyczących punktu końcowego – poprawa zmian łuszczycowych – wyniki opisano wyłącznie dla świądu. 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 wnioskowanie o wyższości BET/SAL nad KLO na podstawie wyników badania Hillström 1982 jest niezasadne.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS).

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 zł. (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analiza ekonomiczna leczenia betametazonem w połączeniu z kwasem salicylowym względem wskazanych komparatorów (KLO oraz KAL/BET) została przeprowadzona z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności (CUA) oraz techniki konsekwencji kosztów (CCA). W analizie roczny horyzont czasowy dla CUA tj. porównanie BET/SAL z KLO oraz 60-tygodniowy dla CCA tj. porównania BET/SAL z KAL/BET. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjenta). W analizie uwzględniono koszty leków.

#### Porównanie BET/SAL vs KLO

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BET/SAL w miejsce KLO jest tańsze i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (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.

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.

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 [redacted] zł z perspektywy NFZ oraz [redacted] zł z perspektywy wspólnej. Również przyjęcie 5 letniego horyzontu czasowego analizy powoduje, że terapia BET/SAL przestaje być dominująca, ICUR wynosi wówczas [redacted] zł z perspektywy NFZ oraz [redacted] zł z perspektywy wspólnej.

Analiza probabilistyczna wskazuje, że zarówno dla wariantu z perspektywy wspólnej, jak i NFZ 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).

#### Porównanie BET/SAL vs KAL/BET

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 █████ zł/QALY z perspektywy NFZ oraz █████ zł/QALY z perspektywy wspólnej, z kolei koszt stosowania KAL/BET wynosi odpowiednio 1 298,48 zł/QALY oraz 1 621,48 zł/QALY.

W przypadku porównania BET/SAL i 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.

Analiza probabilistyczna wskazuje, że zarówno dla wariantu z perspektywy wspólnej, jak i NFZ oceniane interwencje cechuje porównywalny rozrzut efektów, przy czym terapia BET/SAL umiejscowiona jest w zakresie niższych kosztów w porównaniu do KAL/BET.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Największe wątpliwości co do przedłożonej analizy 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 opinii 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 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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia własne Agencji, w których porównano koszt 3 tygodniowej terapii BET/SAL vs KLO (Dermovate) przy założeniu jednakowej skuteczności obu terapii.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, trzytygodniowy koszt stosowania produktu leczniczego Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 50 ml jest wyższy niż stosowania preparatu Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektyw wspólnej i pacjenta. Różnica kosztów wynosi odpowiednio █████ zł z perspektywy NFZ, █████ zł z perspektywy wspólnej i █████ zł z perspektywy pacjenta.

Oszacowania dotyczące trzytygodniowego kosztu stosowania produktu leczniczego Salbetan, (0,64 mg + 20 mg)/g, roztwór na skórę, 100 ml wskazują, że w porównaniu do preparatu Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml; 50 ml, jest ono droższe o █████ zł i █████ zł z perspektywy NFZ i wspólnej oraz o █████ zł tańsze z perspektywy pacjenta.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Mając na uwadze wątpliwości co do wyników skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatorów (przedstawionych w badaniu Hillstrom 1982) w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Oszacowana 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 zł.

Oszacowana 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 zł.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia finansowania ze środków publicznych preparatu Salbetan przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz dodatkowo z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta). Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji oszacowano na 24 258 i 25 017 osób w kolejnych latach analizy. W analizie wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem łuszczyca owłosionej skóry głowy, tj. koszty wnioskowanego leku oraz koszty leków wybranych jako komparatory.

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 pacjentów o ok. 417,9 tys. zł w I roku oraz o ok. 413,9 tys. zł w II roku przyjętego horyzontu czasowego.

W analizie wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę największy wpływ na wyniki ma przyjęcie scenariusza, w którym lek Salbetan odbiera udziały w rynku wyłącznie lekom dotychczas nier refundowanym (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.

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.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Najbardziej niepewnym parametrem w analizie 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 kalcyptriol 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 nier refundowanych. Spośród otrzymanych przez Agencję czterech opinii ekspertów klinicznych, trzech wskazało, że aktualnie stosowany jest Daivobet (kalcyptriol z betametazonem), z czego dwóch odniosło się do odsetka pacjentów stosujących powyższy lek wskazując, że odsetek pacjentów stosujących Daivobet przed i po refundacji Salbetanu będzie wynosić 40%/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%) powoduje wzrost wydatków NFZ, nie zaś wygenerowanie oszczędności. W ramach analizy wrażliwości przedstawiony został wariant, w którym Salbetan przejmuje wyłącznie rynek leków nier refundowanych (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 kalcyptriol 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.
- W analizach założono, że lek Salbetan o pojemności 100 ml będzie stanowić podstawę limitu. Mając na uwadze zapisy ustawy refundacyjnej 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.

- Prognoza sprzedaży opakowań leku Salbetan (opakowania 50ml i 100 ml) przedstawiona w analizie wpływu na budżet 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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania w ramach których założono, że opakowanie leku Salbetan 50 ml będzie stanowić podstawę limitu.

Oszacowania wskazały, że przyjęcie powyższego wariantu skutkuje wzrostem wydatków płatnika publicznego w I roku oraz niewielkim spadkiem wydatków w II roku przyjętego horyzontu czasowego (odpowiednio wzrost [ ] zł i spadek [ ] zł).

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - PTD 2012
- Canadian Dermatology Association - CDA 2009
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2012
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft – DDG 2011
- American Academy of Dermatology - AAD 2009
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2010
- Zespołu europejskich ekspertów 2009.

- Zespołu francuskich ekspertów 2012,
- Tuscany Consensus - TC 2017

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje francuskiego HAS z lat 2008, 2012, 2013, według których stosowanie Diprosalic (preparat o tym samym składzie) wiąże się z niewielkimi korzyściami.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Salbetan nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.12.2017r. . Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1440.2017.5MC, PLR.4600.1441.2017.5MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: 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: 909991254988, 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku w sprawie oceny leku Salbetan (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy) we wskazaniu: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku w sprawie oceny leku Salbetan (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy) we wskazaniu: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych
2. Raport nr OT.4330.5.2017 Wniosek o objęcie refundacją leku Salbetan (dipropionian betametazonu + kwas salicylowy) we wskazaniu: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Analiza weryfikacyjna Warszawa, 30.01.2018r.