

Mometazon (*Momecutan*[®], maść, 1 mg/g)
w leczeniu wszelkich stanów zapalnych
i świądu skóry, reagujących na leczenie
miejscowe glikokortykosteroidami –
odpowieź na pismo znak
PLR.4600.584.2.2016.DD

Cel opracowania

Uzupełnienie analityków *NUEVO HTA* do raportu HTA dla preparatu *Momecutan*[®] (mometazon, maść, 1 mg/g, 50 g, EAN: 5909991137441) zgodnie z uwagami AOTMiT (AOTMiT-OT.4350.5.2016.KP.9) zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia (dotyczy: zlecenia Ministra Zdrowia znak: PLR.4600.584.2.2016.DD).

Odpowiedź na uwagi AOTM

ANALIZA EKONOMICZNA

UWAGA 1

W analizie ekonomicznej nie przedstawiono wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacje, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), uzyskanych przy założeniu wartości parametrów skuteczności klinicznej zamieszczono w załączniku dołączonym do niniejszego opracowania (str. 3-8).

ZAŁĄCZNIK DO UZUPEŁNIENIA

1. Uzasadnienie wyboru głównego punktu końcowego

Głównym punktem końcowym (PK) w analizie klinicznej przygotowanej dla Wnioskodawcy była odpowiedź na leczenie, która dotyczyła poprawy zmiany skórnej po okresie leczenia. W badaniu *De Villez 1998*¹ odpowiedź na leczenie była określona zarówno za pomocą parametrów dychotomicznych („poprawa leczonej zmiany zaobserwowana przez pacjenta”) jak i ciągłych („poprawa objawów zmian skórnych”, „całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie”). Charakterystykę punktów końcowych w badaniu zamieszczono poniżej.

Tabela 1 Charakterystyka punktów końcowych

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany)		
De Villez 1998	Odpowiedź na leczenie definiowana, jako ocenę stanu zmian skórnych zaobserwowaną przez pacjenta określoną jako dobra, doskonała lub bez zmian.	Liczba i odsetek pacjentów RB/RR (95% CI)
	Odpowiedź na leczenie definiowana, jako procentowa poprawa zmian skórnych po 3 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. Rumień, łuszczenie się skóry oraz stwardnienie skóry zostały ocenione wg 4 stopniowej skali: 0=brak objawów, 1=łagodne (niewielkie) objawy, 2=umiarkowane objawy, 3=ciężkie (nasilone) objawy. Maksymalna liczba punktów wynosiła 9. Ww. objawy oceniano na początku badania, gdzie minimalna liczba punktów wynosiła 6, a następnie w dniu 4, 5, 8, 15 i 22. Całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie została oceniona wg następujących kryteriów: 1=całkowite ustąpienie zmian skórnych (100%), 2=doskonała poprawa zmian skórnych ($\geq 75\%$), dobra poprawa zmian skórnych ($\geq 50\%$), 4=zadowalająca poprawa zmian skórnych ($\geq 25\%$), 5=słaba poprawa zmian skórnych ($< 25\%$), 6=zaostrenie zmian skórnych.	Średnia procentowa poprawa, Wartość statystyczna p

Sposób definiowania odpowiedzi na leczenie brał pod uwagę różne aspekty i sposoby dokonywania pomiaru. Wszystkie powyższe metody przedstawienia analizowanego punktu końcowego nie determinują wiarygodności sposobu przedstawienia danych w analizie klinicznej, jednak przydatność tych punktów końcowych przedstawionych przy użyciu parametrów ciągłych w analizie ekonomicznej jest ograniczona.

¹ De Villez R.L., Sher A.M., Breneman D.L., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate 0.1% once daily versus fluticasone propionate 0.005% twice daily in the management of psoriasis. *Advances in Therapy*, Volume 15, No 2, March/April, 1998.

Jedynym punktem na podstawie, którego możliwe jest określenie prawdopodobieństwa poprawy leczonej zmiany, a zatem u ilu pacjentów w określonym horyzoncie czasowym nastąpiła poprawa po zastosowanym leczeniu jest odpowiedź na leczenie zaobserwowana przez pacjenta. Ponadto, należy podkreślić, iż odpowiedź na leczenie określona przez pacjenta jest szczególnie ważna z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej i została potwierdzona przez ekspertów medycznych, jako najważniejszy punkt końcowy. A zatem autorzy analizy klinicznej oraz ekonomicznej wykorzystali ww. punkt końcowy jako kluczowy, a wyniki otrzymane w oparciu o prawdopodobieństwo określone za pomocą tego punktu końcowego stanowi podstawę analizy ekonomicznej.

2. Analiza wrażliwości

Na prośbę AOTMiT przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości dla parametru skuteczności klinicznej na podstawie punktu końcowego „odpowiedź na leczenie – poprawa objawów zmian skórnych” z badania *De Villez 1998*². Należy jednak podkreślić, iż oceniany punkt końcowy jest parametrem ciągłym i nie określa liczby pacjentów, u których wystąpiła poprawa objawów zmian skórnych, a jedynie procentową poprawę zmian skórnych po 3 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych. Zatem, wykorzystanie wartości dla tego punktu końcowego nie określa prawdopodobieństwa uzyskania poprawy leczonej zmiany w okresie 3 tygodni, a taki parametr jest wykorzystywany w modelu ekonomicznym. Otrzymane, wyniki dla tego parametru nie należy traktować jako miarodajne.

Punkt końcowy „całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie” w badaniu *De Villez 1998* został oceniony wg następujących kryteriów: 1=całkowite ustąpienie zmian skórnych (100%), 2=doskonała poprawa zmian skórnych ($\geq 75\%$), 3=dobra poprawa zmian skórnych ($\geq 50\%$), 4=zadowolająca poprawa zmian skórnych ($\geq 25\%$), 5=słaba poprawa zmian skórnych ($< 25\%$), 6=zaostrenie zmian skórnych. Wyniki zostały przedstawione, jako średnia procentowa poprawa (a nie liczba pacjentów, u których uzyskano poprawę) wraz z wartością statystyczną p. Biorąc pod uwagę sposób przedstawienia wyników w przypadku punktu końcowego „całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie” nie ma możliwości przełożenia przedstawionych wyników na prawdopodobieństwo uzyskania poprawy leczonej zmiany. Z tego względu nie oceniono tego punktu końcowego w analizie wrażliwości.

2.1. Założenia

Na prośbę AOTMiT w ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów skuteczności klinicznej na wyniki analizy:

- prawdopodobieństwa uzyskania poprawy leczonej zmiany w okresie 3 tygodni określone w oparciu o punkt końcowy „odpowiedź na leczenie – poprawa objawów zmian skórnych” z badania *De Villez 1998*.

² De Villez R.L., Sher A.M., Breneman D.L., et al. Efficacy and safety of mometasone furoate 0.1% once daily versus fluticasone propionate 0.005% twice daily in the management of psoriasis. *Advances in Therapy*, Volume 15, No 2, March/April, 1998.

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów skuteczności klinicznej wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 2 Zestawienie parametrów skuteczności klinicznej wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/zakreślenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (zakres zmienności)	
Prawdopodobieństwa uzyskania poprawy leczonej	MOM: p=0,7813 (~100/128) FLU: p=0,3488 (~45/129)	Poprawa objawów zmian skórnych: MOM: p=0,668 FLU: p=0,562	Prawdopodobieństwa uzyskania poprawy leczonej zmiany w badanej populacji w okresie 3 tygodni oszacowano na podstawie danych z wieloośrodkowego, randomizowanego badania <i>De Villez 1998</i> , w którym ogólną zmianę u pacjentów oceniano jako „dobrą”, „doskonałą” lub „czystą” i te wartości wykorzystane zostały do skalkulowania prawdopodobieństwa poprawy leczonej zmiany./ Punkty końcowe oceniane przez prowadzących badanie lekarzy na podstawie zdefiniowanych, niezależnych od subiektywnej oceny pacjenta kryteriów w oparciu o badanie <i>De Villez 1998</i> .

2.2. Wyniki

Analiza wrażliwości dla ocenianego parametru skuteczności klinicznej nie powinna stanowić odniesienia dla stabilności wyników analizy podstawowej, ponieważ analizowany parametr nie określa prawdopodobieństwa, jakie powinno zostać wykorzystane w analizie ekonomicznej.

Tabela 3 Wyniki analizy wrażliwości dla parametrów skuteczności klinicznej – populacja osób dorosłych

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Momecutan®**; dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	█	30,32	0,82	0,79	█	0,02	█	-	█
P uzyskania poprawy na podstawie poprawy objawów zmian skórnych ocenianych przez lekarza	█	38,32	0,81	0,80	█	0,01	█	-	█
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy	█	76,49	0,82	0,79	█	0,02	█	-	█
P uzyskania poprawy na podstawie poprawy objawów zmian skórnych ocenianych przez lekarza	█	90,72	0,81	0,80	█	0,01	█	-	█

P – prawdopodobieństwo; opak. – opakowanie; MOM – montelazon w postaci maści; FLU – fluorkazon w postaci maści; █

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ MOMETAZON

(MOMECUTAN®, MAŚĆ, 1 MG/G) W LECZENIU WSZELKICH STANÓW ZAPALNYCH I ŚWIĄDU SKÓRY, REAGUJĄCYCH NA LECZENIE

MIEJSCOWE GKS

Tabela 4 Wyniki analizy wrażliwości dla parametrów skuteczności klinicznej – populacja dzieci i młodzieży

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Momecutan®**; dla wartości progowej ICUR = 125 955 PLN [PLN]
	MOM	FLU	MOM	FLU					
Perspektywa NFZ									
Stan podstawowy	█	19,73	0,79	0,72	█	0,07	█	-	█
P uzyskania poprawy na podstawie poprawy objawów zmian skórnych ocenianych przez lekarza	█	25,95	0,77	0,76	█	0,02	█	-	█
Perspektywa wspólna									
Stan podstawowy	█	42,82	0,79	0,72	█	0,07	█	-	█
P uzyskania poprawy na podstawie poprawy objawów zmian skórnych ocenianych przez lekarza	█	52,15	0,77	0,76	█	0,02	█	-	█

P – prawdopodobieństwo; opak. – opakowanie; MOM – mometazon w postaci maści; FLU – flutykazon w postaci maści; * –

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ MOMETAZON

**(MOMECUTAN®, MAŚĆ, 1 MG/G) W LECZENIU WSZELKICH STANÓW ZAPALNYCH I ŚWIĄDU SKÓRY, REAGUJĄCYCH NA LECZENIE
MIEJSCOWE GKS**