



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Momecutan
we wskazaniu:

Leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.5.2016

Data ukończenia: 3 czerwca 2016 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) 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 2014, poz. 782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (European database of suspected adverse drug reaction reports)
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
art.	artykuł
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
AZS	atopowe zapalenie skóry
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CsA	cyklosporyna A
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
fiol.	fiolka
FTU	jednostka opuszki palca (finger tip unit)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

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)
IgE	immunoglobuliny E
IK	inhibitory kalcyneuryny
IL	interleukina
INFγ	interferon gamma
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KZS	kontaktowe zapalenie skóry
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
mGKS	miejscowe glikokortykosteroidy
MMF	mykofenolan mofetylu
MMF	mykofenolan mofetylu
MOM	mometazon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
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)
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)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
pts	pacjenci
PUVA	fotokemioterapia (Psoralen Ultra-Violet A)

QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
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)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
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. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	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 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 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	11
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
3.2.2. Atopowe zapalenie skóry (AZS)	13
3.2.3. Kontaktowe zapalenie skóry	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	29

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	29
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3.	Komentarz Agencji	33
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	35
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	38
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	41
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	41
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	41
5.4.	Komentarz Agencji	42
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	43
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	48
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	52
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	54
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
10.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	56
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych	56
11.	Kluczowe informacje i wnioski	57
12.	Źródła.....	60
13.	Załączniki.....	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.04.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.584.1.2016.DD

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Momecutan (furoinian mometazonu) 1 mg/g, maść, 50 g, kod EAN: 5909991137441
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

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
 - analiza racjonalizacyjna
 - 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 06.04.2016 r., znak PLR.4600.584.1.2016.DD (data wpływu do AOTMiT 06.04.2016 r.), 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Momecutan (furoinian mometazonu) 1 mg/g, maść, 50 g, kod EAN: 5909991137441

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.05.2016 r., znak OT.4350.5.2016.KP.9. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.05.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.584.3.2016.DD z dnia 25.05.2016.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Momecutan stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, [REDAKTOWANE], 2016 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Momecutan stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, [REDAKTOWANE], 2016 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Momecutan stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, [REDAKTOWANE] 2016 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Momecutan stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe, [REDAKTOWANE] 2016 r
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Momecutan stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, [REDAKTOWANE] 2016 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Momecutan zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.584.2.2016.DD z dnia 06.05.2016.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

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	Momecutan, 1 mg/g, maść, 50 g, kod EAN: 5909991137441
Kod ATC	D07AC13
Substancja czynna	furoinian mometazonu
Wnioskowane wskazanie	Leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne
Dawkowanie	Momecutan należy stosować raz na dobę.
Droga podania	Podanie na skórę
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Syntetycznie otrzymywany glikokortykosteroid. Podobnie jak inne kortykosteroidy mometazon działa przeciwzapalnie, przeciwalergicznie, przeciwświądowo i/lub immunosupresyjnie. Związane jest to z hamowaniem uwalniania mediatorów reakcji zapalnej. Po podaniu miejscowym w niewielkim stopniu wchłania się ze skóry do krwi (ok. 0,7% 8 h po podaniu). Na skutek tego mometazon wykazuje niewielki wpływ na działanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Wyniki badań wskazują jednak, że w żadnym przypadku stężenie kortyzolu u pacjentów nie zmniejszyło się poniżej dolnej granicy normy. Po wchłonięciu steroidy podawane miejscowo, podobnie jak i te podawane ogólnie, ulegają w różnym stopniu związaniu z białkami osocza, są metabolizowane w wątrobie i wydalane przede wszystkim z moczem, a częściowo z żółcią. Mometazon po dłuższym stosowaniu w mniejszym stopniu powoduje zaniki skóry, aniżeli inne silnie działające kortykosteroidy *

- ChPL preparatu Momecutan nie zawiera bezpośredniego opisu mechanizmu działania leku, w związku z czym został on opisany na podstawie materiałów z serwisu Medycyny Praktycznej (<http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=567>) oraz APD wnioskodawcy.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również:

- Momecutan, 1 mg/g, maść, 20 g;
- Momecutan, 1 mg/g, maść, 100 g;
- Momecutan, 1 mg/g, roztwór na skórę, 20 ml;
- Momecutan, 1 mg/g, roztwór na skórę, 50 ml;

Źródło: ChPL Momecutan (data aktualizacji: 05.2015 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30.04.2014 [źródło: URPL]
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Momecutan jest wskazany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.
Status leku sierocego	nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd

Źródło: ChPL Momecutan (data aktualizacji: 05.2015 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Momecutan nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nd

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie wsze kich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nd

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym, zawartym w aktualnej ChPL Momecutan.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą kategorii dostępności refundacyjnej: Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Wnioskodawca proponuje włączenie leku Momecutan do istniejącej grupy limitowej „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania”, do której należy przyjęty w ramach przedłożonych analiz komparator, lek należący do tej samej grupy ATC – flutykazon oraz klobetazol – glikokortykosteroid o bardzo dużej sile działania. Wnioskowany sposób refundacji jest zgodny z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji, zgodnie z którym do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności.

Wnioskowany poziom odpłatności dla leku Momecutan wynosi 50%. Założenie to jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji, gdyż stosowanie wnioskowanego produktu leczniczego nie wymaga stosowania dłużej niż 30 dni oraz koszt jego stosowania przy poziomie odpłatności 50% nie przekracza 30% minimalnego wynagrodzenia o pracę (ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów).

3.2. Problem zdrowotny

3.2.1. Łuszczyca

Definicja

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) (ICD-10 L40.0) 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 – złuszcżającymi 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 [*Jabłońska 2005*].

Klasyfikacja

Klinicznie rozróżnia się kilka postaci łuszczycy (zgodnie z konsensusem PTD z 2000 roku):

- łuszczyca zwykła (plackowata) – z obecnością różnej wielkości rumieniowo-naciekowych blaszek łuszczycowych pokrytych uwarstwioną łuską; jest to najczęstsza postać łuszczycy; w szczególnej postaci klinicznej – łuszczyca kroplistej – obserwuje się bardzo liczne, rozsiane, drobne zmiany rumieniowo-złuszcżające o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - mało i średnio nasilona;
 - rozległa;
 - erytrodermiczna;
- łuszczyca krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - ograniczona dłoni i stóp;
 - ograniczona rozsiana;
 - uogólniona von Zumbuscha;
- łuszczyca stawów;
- łuszczyca paznokci:
 - paznokcie naporstkowate – drobne, dobrze ograniczone zagłębienia na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm;
 - objaw kropli oliwy – podpaznokciowe grudki łuszczycowe przeświecające przez płytkę jako żółtawe plamy;
 - onycholiza – oddzielanie się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową.

Dodatkowo część dermatologów rozpoznaje postać wysiękową, która charakteryzuje się obecnością lekko wilgotnej, mniej nasilonej łuski pokrywającej zmiany rumieniowe zlokalizowane w fałdach i zgięciach ciała - inni uważają ją za pod-postać łuszczycy plackowatej. W klasyfikacjach zagranicznych spotyka się wyodrębnienie podpostaci erytrodermicznej i kroplistej w osobne postaci [*Wielowieyska-Szybińska 2012*].

Epidemiologia

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 szacuje się, że łuszczyca występuje u około 2% populacji. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż. [*Łuczowska 2005*].

Rokowanie

Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało.

Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratoczną powierzchnią. Przebieg łuszczycy jest bardzo różnorodny. W typie I charakterystyczne są rozległe wysiewy, z częstymi nawrotami, natomiast w typie II okresy bezobjawowe trwają miesiącami bądź latami, a zmiany łuszczycowe są mniej rozległe [Gliński 2010, Jabłońska 2005].

3.2.2. Atopowe zapalenie skóry (AZS)

Definicja

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10 L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. Patogeneza AZS jest złożona, a rozwój i stopień nasilenia choroby jest zależny od działania czynników środowiskowych, immunologicznych, nieimmunologicznych oraz genetycznych. Główne zjawiska obserwowane w AZS to skłonność do rozwoju IgE-zależnej alergizacji na popularne alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne, nierównowaga pomiędzy limfocytami pomocniczymi linii Th1 i Th2 oraz uwarunkowany genetycznie defekt bariery naskórkowej. Na rozwój AZS ma znaczący wpływ ułatwiona kolonizacja skóry przez patogeny bakteryjne i grzybicze, zwłaszcza gronkowca złocistego [Szczeklik 2014, Burgdorf 2010, Fala 2011].

Diagnostyka

Rozpoznanie AZS ustala się na podstawie przewlekłego i nawrotowego charakteru zmian skórnych, które ocenia się wg tzw. kryteriów większych (kryteria Hanifina i Rajka): świąd, typowa lokalizacja (okolice zgięciowe w populacji dorosłych, twarz oraz powierzchnie wyprostne w populacji pediatrycznej), przewlekły oraz nawrotowy przebieg, dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy. W diagnostyce AZS wykonywane są także badania pomocnicze, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne – eozynofile we krwi obwodowej oraz stężenie IgE w surowicy (zwiększone u ok. 80% chorych), aczkolwiek wyniki powyższych badań są nieswoiste;
- testy skórne lub oznaczenie swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym – wyniki dodatnie zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania AZS, aczkolwiek unikanie kontaktu z alergenami może nie mieć wpływu na przebieg choroby;
- próby prowokacyjne z alergenami pokarmowymi – pozwalają na identyfikację alergenów wywołujących zaostrzenia;
- biopsja skóry – pomocna w przypadkach wątpliwych, wykonywana najczęściej w celu wykluczenia innych objawów choroby, zwłaszcza u dorosłych [Burgdorf 2010, Szczeklik 2014].

Leczenie

AZS najczęściej przybiera postać łagodną, dzięki czemu może być skutecznie leczone emolientami i standardową terapią miejscową. Podstawą terapii AZS jest zachowanie odpowiedniego nawilżenia i natłuszczenia skóry.

Wyróżnia się następujące formy leczenia AZS:

- leczenie miejscowe
 - pielęgnacja skóry – stosowanie kosmetyków hipoalergicznym w postaci mydeł, kremów i zawiesin, które w swoim składzie zawierają emolienty działające nawilżająco i zmiękczająco;
 - glikokortykosteroidy – stosowanie preparatów zawierających kortykosteroidy na chorobowo zmienioną skórę, mających działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne, immunosupresyjne oraz przeciwświądowe;
 - miejscowe inhibitory kalcyneuryny – takrolimus i pimekrolimus w postaci kremu, hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych.
- leczenie ogólne
 - leczenie przeciwdrobnoustrojowe – stosowane w przypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry;
 - leki antyhistaminowe – stosowane ze względu na działanie przeciwświądowe; obecnie zalecane są leki II generacji, które cechują się dobrą wchłanialnością i długim okresem działania;
 - glikokortykosteroidy doustne – mają zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu zaostrzenia AZS w celu szybkiego uzyskania poprawy;

- cyklosporyna A – ma działanie wybiórcze we wczesnej fazie aktywacji limfocytów T, powodując zahamowanie ekspresji genów dla niektórych cytokin; hamuje reakcję pomiędzy komórkami prezentującymi antygen, a limfocytami, co wpływa na biosyntezę i wydzielanie IL-1.
- inne: INF- γ , antymetabolity, immunoglobuliny dożylnie i leki przeciwlukotrienowe, aczkolwiek dane dotyczące skuteczności powyższych terapii są niepewne [Szczeklik 2014].

Epidemiologia

Występowanie AZS w populacji pediatrycznej szacuje się na 10-30%, natomiast u pacjentów dorosłych na 1-3%. U 45% dzieci AZS zaczyna się w pierwszych sześciu miesiącach życia, u 60% przed ukończeniem 1 r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5 r.ż. U 17% dorosłych chorych na AZS objawy występują dopiero po okresie dojrzewania [Szczeklik 2014, Fala 2011].

Rokowanie

AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. U 40%-60% dzieci objawy zanikają przed 5 r.ż. U ok. 50% dzieci z wypryskiem rozwija się alergiczny nieżyt nosa lub astma. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych [Szczeklik 2014].

3.2.3. Kontaktowe zapalenie skóry

Definicja

Kontaktowe zapalenie skóry (KZS, wyprysk kontaktowy) (ICD 10: L23-Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry; L24-Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia; L25-Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry) jest miejscową skórną reakcją nadwrażliwości w wyniku bezpośredniego kontaktu z alergenem bądź czynnikiem drażniącym, cechujące się powierzchownymi zmianami zapalnymi na skórze [Szczeklik 2014, Jabłońska 2005].

Klasyfikacja

Wyróżnia się KZS:

- alergiczne – związane z mechanizmami immunologicznymi, głównie komórkowymi; alergiczne kontaktowe zapalenie czerwień wargowej i zapalenie błony śluzowej występują po narażeniu na środki chemiczne zawarte w produktach mających kontakt z jamą ustną;
- z podrażnienia – nie stwierdza się mechanizmu immunologicznego; głównym czynnikiem etiologicznym jest ekspozycja na drażniące substancje;
- zawodowe – wywołane przez ekspozycję na czynniki szkodliwe w miejscu pracy; w większości przypadków jest kontaktowym zapaleniem skóry z podrażnienia;
- fotoalergiczne lub fototoksyczne – zapalenie skóry może być wywołane przez alergen lub substancję drażniącą powstającą dopiero po zadziałaniu światła słonecznego [Szczeklik 2014].

Leczenie

Leczenie KZS polega na wyeliminowaniu kontaktu z alergenem lub czynnikiem drażniącym. Dodatkowo zastosowanie mają:

- glikokortykosteroidy miejscowe – podstawa leczenia przeciwzapalnego KZS;
- okłady ściągające – stosowane w ostrym zapaleniu z pęcherzykami i wysiękiem;
- środki nawilżające – mają zastosowanie w przewlekłym zapaleniu i lichenizacji;
- leki przeciwhistaminowe doustne/leki przeciwświądowe miejscowe – stosowane w celu opanowania swiądu;
- fototerapia UVA lub UVB – metoda rozważana u chorych mających przeciwwskazania do stosowania standardowej terapii, bądź u których jest ona nieskuteczna;
- preparaty z filtrami UVA i UVB – mają zastosowanie w fotoalergicznym lub fototoksycznym KZS [Szczeklik 2014, Chomiczewska 2008].

Epidemiologia

KZS w populacji ogólnej występuje u 4-5% osób po kontakcie z niklem, u 1-3% po kontakcie ze składnikami kosmetyków. Około 90% zawodowych chorób skóry wynika z KZS z podrażnienia. Najwięcej uczuleń stwierdza się po 20 r.ż. oraz w wieku 40-60 lat [Szczeklik 2014].

Rokowanie

U 30%-50% chorych zapalenie skóry znacznie się zmniejsza lub ustępuje całkowicie po zakończeniu ekspozycji na alergen lub czynnik drażniący. Przewlekłe zapalenie oraz zmiany na rękach mają gorsze rokowanie. W zawodowym KZS odsetek całkowitego wyleczenia jest niski i wynosi ok. 25% chorych. W przebiegu KZS może dojść do długotrwałego powikłania w postaci hypo- bądź hiperpigmentacji skóry będącej skutkiem uszkodzenia melanocytów znajdujących się w warstwie podstawnej [Szczeklik 2014].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych ze wskazaniem określonym we wniosku.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej – oszacowania ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
<p>Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p><i>Biorąc pod uwagę szeroki zakres wskazań do stosowania miejscowych kortykosteroidów oraz częstość występowania tych schorzeń w polskiej populacji potencjalna liczebność pacjentów mogących otrzymać ten preparat jest bardzo duża. Według moich własnych szacunków średnio co 3 pacjent w Poradni Dermatologicznej otrzymuje miejscowy preparat kortykosteroidowy, potencjalnie może być to wnioskowany mometazon.</i></p>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- termedia.pl
- mp.pl
- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- tripdatabase.com
- www.g-i-n.net
- www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm
- www.nzgg.org.nz/search
- www.sign.ac.uk/guidelines/index.html
- strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Polskie Towarzystwo Alergologiczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 1-2.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Łuszczyca	
PTD 2012 (Polska)	<p>Miejsowe leczenie łuszczycy plackowatej skóry gładkiej</p> <p><u>Leczenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy D3 (kalcypotriol) rekomendowane w połączeniu z glikokortykosteroidami (dipropionianem betametazonu); • cygnolina; • monoterapia pochodnymi witaminy D3; • leki keratolityczne (są stosowane jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek). <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejsowe GKS o silnym i bardzo silnym działaniu (powinny być stosowane jedynie przez krótki czas); • pochodne witaminy A (0,1% tazaroten); • dziegcie. <p>Miejsowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy</p> <p><u>Leczenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy D3 w połączeniu z GKS (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) na podłożu żelowym; • GKS miejscowe o średnim i silnym działaniu (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dziegcie w postaci szamponów lub pochodne witaminy D3 w monoterapii lub spirytus cygnolinowy. <p>Miejsowe leczenie łuszczycy twarzy</p> <p><u>Leczenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus); • miejscowe GKS o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe). <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy A (0,05% tazaroten), pochodne witaminy D3. <p>Miejsowe leczenie łuszczycy odwróconej</p> <p><u>Leczenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe GKS o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe); • inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus). <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy A (0,05% tazaroten), pochodne witaminy D3. <p>Leczenie łuszczycy dłoni i stóp</p> <p><u>Leczenie miejscowe (wskazane podjęcie próby leczenia miejscowego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silne GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi w okluzji; • pochodne witaminy D3 z silnymi GKS w okluzji; • dziegcie w połączeniu z GKS i lekami keratolitycznymi. <p><u>Leczenie skojarzone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowa PUVA-terapia skojarzone w skojarzeniu z leczeniem miejscowym; • laser ekscymerowy w skojarzeniu z leczeniem miejscowym. <p><u>Leczenie ogólne (wskazane przy dużym nasileniu zmian i w razie niepowodzenia leczenia miejscowego i leczenia skojarzonego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna A; • metotreksat; • acytretyna; <p>Leczenie łuszczycy paznokci</p> <p><u>Leczenie miejscowe (wskazane podjęcie próby leczenia miejscowego, zwłaszcza przy zmianach paznokciowych o mniejszym nasileniu):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silne GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi; • pochodne witaminy A (0,1% tazaroten); • pochodne witaminy D3 w połączeniu z silnymi glikokortykosteroidami. <p><u>Leczenie ogólne (wskazane przy dużym nasileniu zmian paznokciowych i w razie niepowodzenia jednej z</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wymienionych powyżej metod terapii miejscowej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki biologiczne; • metotreksat ; • cyklosporyna A; • acytretyna. <p>Leczenie łuszczycy zwyczajnej u dzieci</p> <p><u>Leczenie rekomendowane:</u></p> <p>Postać łagodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cygnolina; • leki keratolityczne. <p>Postać umiarkowana do ciężkiej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia wąsko zakresowym UVB 311 nm; • cyklosporyna A; • metotreksat; • acytretyna. <p><u>Leczenie alternatywne:</u></p> <p>Postać łagodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy miejscowe o małej i średniej sile działania; • inhibitory kalcyneuryny (łuszczycza twarzy i łuszczycza odwrócona); • pochodne witaminy D3; • dziegcie. <p>Postać umiarkowana do ciężkiej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etanercept (od 6. roku życia); <p>PUVA (wyjątkowo).</p>
<p>NICE 2012 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest leczenie miejscowe: kortykosteroidy, witamina D i jej analogi, ditranol oraz preparaty z dziegciem <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (szeroko – lub wąskopasmowe światło UVB oraz psoralen + światło UVA [PUVA]), leczenie systemowe środkami niebiologicznymi, tj. cyklosporyna, metotreksat oraz acytretyna <p><u>III linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • biologiczne terapie systemowe, tj. antagoniści czynnika martwicy nowotworu (adalimumab, etanercept oraz infliximab), przeciwciała monoklonalne (ustekinumab) ukierunkowane na interleukinę-12 (IL-12) oraz IL-23.
<p>NGC 2012 (USA)</p>	<p>Leczenie miejscowe w łuszczycy powinno być pierwszą linią leczenia. Zastosowanie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kortykosteroidy; • analogi witaminy D; • smoła węglowa (z lub bez fototerapii); • ditranol (z lub bez fototerapii). <p>GKS o bardzo silnym działaniu powinny być stosowane nie dłużej niż 4 tygodnie, natomiast GKS o silnym działaniu nie dłużej niż 8 tygodni. Nie należy stosować bardzo silnych GKS u dzieci i osób młodych.</p>
<p>SIGN 2010 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne kliniczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótkoterminową terapię miejscowymi GKS o silnej sile działania w monoterapii lub w skojarzeniu z kalcyptriolem w postaci maści w celu osiągnięcia szybkiej odpowiedzi na leczenie łuszczycy plackowatej; • krótkoterminowe sporadyczne stosowanie silnych miejscowych GKS lub silnym GKS w skojarzeniu z analogami witaminy D w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy; • krótkoterminową terapię miejscowymi GKS o średniej sile działania w leczeniu łuszczycy ze zmianami na twarzy i zgięciach; <p>silne oraz bardzo silne miejscowe GKS nie są zalecane do regularnego stosowania przez dłuższy okresu czasu ze względu na możliwość wystąpienia długoterminowych działań niepożądanych.</p>
<p>Atopowe zapalenie skóry (wyprysk atopowy)</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTA/PTD 2015 (Polska)	<p>Podstawą leczenia AZS jest połączenie terapii emolientowej z leczeniem przeciwzapalnym oraz unikanie kontaktu z prowokującymi alergenami i czynnikami drażniącymi. Terapia przeciwzapalna powinna być właściwie dobrana: miejscowe glikokortykosteroidy i/lub miejscowe inhibitory kalcyneuryny, w zależności od aktywności choroby (okresy zaostrzeń i remisji, lokalizacja zmian i in.).</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie emolientów, kosmeceutyków (miejscowe preparaty, które ze względu na dużą zawartość składników aktywnych są produktami o właściwościach leczniczych lub znacznie wspomagających procesy pielęgnacji naskórka) oraz mokrych opatrunków. <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe GKS - ze względu na suchość skóry <u>preferowane są GKS w postaci maści</u>; w okresie zaostrzeń zaleca się GKS o średniej sile działania; u dzieci GKS powinny być stosowane pod ścisłą kontrolą dermatologiczną • miejscowe inhibitory kalcyneuryny (aplikowane 2 razy dziennie; nadają się do długoterminowego stosowania): <ul style="list-style-type: none"> ○ takrolimus – w postaci maści 0,03% oraz 0,1% zalecany jest w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym ○ pimekrolimus – w postaci kremu 1% zalecany jest jako leczenie pierwszego rzutu w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może być rozważany jako leczenie z wyboru w łagodnym i średnim AZS, zarówno u dzieci, jak i dorosłych, szczególnie we wrażliwych rejonach skóry • terapia proaktywna - stosowanie takrolimusu 2 razy w tygodniu po ustąpieniu zmian skórnych przez okres do 12 miesięcy; w przypadku nawracającego AZS zaleca się stosowanie pimekrolimusu na całkowicie wygojone zmiany raz dziennie przez 7 dni w tygodniu lub rzadziej, przez okres 3 miesięcy • leczenie przeciwdrobnoustrojowe – stosowane w przypadku zaostrzenia objawów AZS spowodowanym przez zakażenie gronkowcem złocistym • leki przeciwhistaminowe – fenistil, hydroksyzyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna, bilastyna, rupatadyna. <p><u>III linia leczenia (leczenie systemowe)</u></p> <p>U pacjentów z AZS, u których miejscowa terapia przeciwzapalna nie przynosi poprawy, należy rozważyć dołączenie cyklosporyny A (CsA), metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF), kortykosteroidów systemowych (GKS) lub fototerapii.</p>
NCBI 2012* (Międzynarodowe)	<p>Rekomendacje dotyczące postępowania w AZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiednia pielęgnacja skóry – oczyszczanie, stosowanie emolientów • unikanie czynników zaostrzających – czynniki mechaniczne (kontakt z wełną i innymi drażniącymi włóknami), chemiczne (kwasy, wybielacze, rozpuszczalniki, woda) lub biologiczne (drobnoustroje) • leczenie przeciwzapalne miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ glikokortykosteroidy – lekami przeciwzapalnymi I rzutu są miejscowe GKS stosowane 1 raz na dobę. Najważniejszym objawem świadczącym o skuteczności leczenia jest ustąpienie świądu, do tego momentu nie należy zmniejszać dawki leku. Zmniejszanie dawki powinno się następnie odbywać stopniowo, aby uniknąć efektu z odbicia; zaleca się np. przejście na GKS o słabszej mocy lub stosowanie silniejszego w sposób przerywany. Skojarzenie steroidoterapii miejscowej z emolientami przyspiesza regenerację bariery naskórkowej i pozwala na szybsze zmniejszenie dawki leku ○ inhibitory kalcyneuryny (IK) – są rekomendowane u dzieci powyżej 2. r.ż. i u dorosłych, jako terapia II rzutu, w terapii krótkotrwałej lub proaktywnej, szczególnie u osób niereagujących dostatecznie na miejscowe GKS lub u których są one przeciwwskazane • leczenie przeciwświądowe – stosowanie emolientów, unikanie gorących kąpieli i czynników drażniących, aczkolwiek podstawowe znaczenie mają miejscowe GKS lub IK • leczenie przeciwbakteryjne – kolonizacja skóry gronkowcem złocistym dotyczy 90% pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS. Zmniejszenie kolonizacji uzyskuje się leczeniem miejscowymi GKS, IK i UV oraz stosowaniem środków odkażających, takich jak trichlosan, chlorheksydyna i 0,3% fiolet krystaliczny • fototerapia - powinna być elementem leczenia u osób dorosłych z uporczywym świądem i lichenifikacją; jest przeciwwskazana u dzieci poniżej 12. r.ż. Nie wolno jej stosować w ostrym stanie zapalnym (z wyjątkiem UVA1). Nie jest skuteczna w przypadku zmian na skórze głowy i w fałdach skórnych. <p>leczenie ogólne – glikokortykosteroidy doustne ze względu na działania niepożądane powinny mieć bardzo ograniczone zastosowanie; w ciężkich, przewlekłych postaciach AZS stosuje się cyklosporynę A.</p>
SIGN 2011 (Szkocja)	<p>W leczeniu AZS zalecane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy przede wszystkim stosować emolienty; • stosowanie miejscowych GKS powinno odbywać się z jednoczesnym używaniem emolientów;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • miejskowe GKS należy stosować raz dziennie; • u pacjentów z nawracającą postacią AZS powinno się rozważyć terapię podtrzymującą, polegającą na stosowaniu miejskowych GKS dwa razy w tygodniu. <p>miejskowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus) - do rozważenia u pacjentów powyżej 2 r.ż w krótkotrwałej, przerywanej terapii z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, u których terapia GKS nie działa bądź istnieje ryzyko poważnych działań niepożądanych (m.in. atrofia skóry).</p>
<p>NICE 2007 (Wielka Brytania)</p>	<p>W leczeniu wyprysku atopowego u dzieci do 12 r.ż. zaleca się uwzględnienie stopnia intensywności choroby, na podstawie którego należy dobrać odpowiednią opcję terapeutyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodna postać AZS: emolienty, miejscowe GKS o słabej sile działania; • umiarkowana postać AZS: emolienty, miejscowe GKS o średniej sile działania, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, okłady i opatrunki; • ciężka postać AZS: emolienty, miejskowe GKS o silnej sile działania, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, okłady i opatrunki, fototerapia, terapia systemowa. <p>W przypadku wyprysków atopowych na twarzy i szyi należy stosować miejscowe GKS o słabej sile działania, z wyjątkiem krótkoterminowej terapii (3-5 dni), w której zaleca się zastosowanie miejscowych GKS o średniej sile działania na ciężką postać wyprysku atopowego. Miejskowe GKS o średniej lub silnej sile działania należy stosować nie dłużej niż 7-14 dni na okolice szczególnie narażone, tj. pachy i pachwiny. Nie powinno się stosować miejskowych GKS o dużej sile działania bez konsultacji z dermatologiem. Rekomendowane jest stosowanie miejskowych GKS raz lub dwa razy dziennie.</p> <p>Zaleca się stosowanie emolientów częściej i w większej ilości niż pozostałe opcje leczenia, a także jednocześnie z nimi.</p>
Kontaktowe zapalenie skóry (KZS)	
<p>British Association of Dermatologists 2009 (Wielka Brytania)</p>	<p>Podstawowe postępowanie w KZS polega na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unikaniu czynników drażniących – należy zidentyfikować potencjalne zagrożenia dla skóry, a następnie ich unikać; • ochronie przed czynnikami drażniącymi – KZS najczęściej występuje na dłoniach, dlatego zalecane jest używanie rękawic ochronnych oraz odpowiednia higiena; • substytucji – w razie możliwości należy zastąpić substancje powodujące KZS na czynniki niedrażniące. <p>W leczeniu KZS mają zastosowanie miejskowe GKS, emolienty oraz substytuty mydła.</p>

*na podst. publikacji Ring 2012

Wytyczne praktyki klinicznej jako zalecaną metodę leczenia, zarówno w AZS jak i łuszczycy, wskazują na terapię miejscową preparatami leczniczo-pielęgnacyjnymi (emolientami), witaminą D i jej analogami, glikokortykosteroidami oraz miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. Zalecane jest leczenie preparatami antybakteryjnymi w przypadku wystąpienia infekcji. Dodatkowo preparaty na bazie smoły węglowej, preparaty keratolityczne oraz cygnolina są rekomendowane w leczeniu łuszczycy. Zastosowanie leczenia systemowego oraz fototerapii zaleca się, gdy terapia miejscowa jest nieskuteczna. Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na krótkoterminowe stosowanie miejscowych GKS o bardzo silnym (maksymalnie do 4 tygodni) i silnym działaniu (maksymalnie do 8 tygodni), ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Niezależnie od siły działania, miejscowe GKS powinny być stosowane 1-2 razy dziennie. W nawracającej postaci AZS wskazuje się na możliwość zastosowania terapii podtrzymującej, w której miejscowe GKS stosuje się 2 razy w tygodniu.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. N. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny – pimekrolimus, takrolimus Miejscowe preparaty kortykosteroidowe – bardzo liczne związki, np. propionian flutikazonu, aceponian metyloprednizolonu, maślan hydrokortyzonu, propionian klobetazolu, dipropionian betametazonu, maślan betametazonu, dioctan diflorazonu, fluocinonid i wiele innych
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny – pimekrolimus, takrolimus Miejscowe preparaty kortykosteroidowe – bardzo liczne związki, np. propionian flutikazonu, aceponian metyloprednizolonu, maślan hydrokortyzonu, propionian klobetazolu, dipropionian betametazonu, maślan betametazonu, dioctan diflorazonu, fluocinonid i wiele innych
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Miejscowe preparaty kortykosteroidowe – dostępne są bardzo liczne preparaty w podobnych cenach
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Miejscowe preparaty kortykosteroidowe, które wykazują silne działanie przeciwzapalne, a także wykazują niską atrofogenność oraz nie wykazują reakcji krzyżowych z innymi miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Miejscowe preparaty kortykosteroidowe

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 48) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach grup limitowych 55.0 i 56.0 są:

- Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania
 - Hydrocortisonum
- Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania
 - Clobetasolum
 - Fluticasolum

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Dermovate, krem, 0,5 mg/g	Clobetasolum	25 g	5909990004713	8,32	8,74	11,23	50%	6,25
Dermovate, maść, 0,5 mg/g	Clobetasolum	25 g	5909990004812	8,32	8,74	11,23	50%	6,25
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	Clobetasolum	25 ml	5909990369911	8,32	8,74	11,23	50%	6,25
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	Clobetasolum	50 ml	5909990369928	16,6 3	17,46	22,45	50%	11,23
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	Clobetasolum	50 ml	5909997013800	14,9	15,65	20,64	50%	10,32
Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml	Clobetasolum	25 ml	5909997201375	6,56	6,89	10,01	50%	5,01
Cutivate, krem, 0,5 mg/g	Fluticasolum	15 g	5909990365012	8,64	9,07	6,74	50%	7,77
Cutivate, maść, 0,05 mg/g	Fluticasolum	15 g	5909990365111	8,64	9,07	6,74	50%	7,77
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	Hydrocortisonum	1 tuba po 15 g	5909990950317	3,02	3,17	4,45	50%	2,23
Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	Hydrocortisonum	20 ml	5909990229215	4,62	4,85	5,93	50%	3,58

Ponadto w ramach wskazań pozarejestrowanych finansowane są:

- w leczeniu chorób reumatycznych - u pacjentów leczonych metotreksatem; łuszczycy - u pacjentów leczonych metotreksatem:
 - Acidum folicum
 - Acidum folicum
- w leczeniu atopowego zapalenia skóry; alergii pokarmowej - u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcji anafilaktycznej objawiającej się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia:
 - Cetirizinum
 - Levocetirizini dihydrochloridum
- w leczeniu atopowego zapalenia skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergii pokarmowej - u pacjentów od 2 roku życia; reakcji anafilaktycznej objawiającej się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 2 roku życia:
 - Loratadinum

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg	Acidum folicum	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109210	2,46	2,58	1,83	ryczałt	3,1
Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg	Acidum folicum	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990109319	3,73	3,92	5,49	ryczałt	5,49
Alermed, tabl. powl., 10 mg	Cetirizinum	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990910793	10,8	11,34	13,88	30%	5,38
Allertec, tabl. powl., 10 mg	Cetirizinum	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990569441	10,8	11,34	13,88	30%	5,38
Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	Cetirizinum	1 but.po 100 ml	5909990851119	9,99	10,49	8,94	30%	6,78
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	Cetirizinum	10 ml w but. z kropłomierzem	5909991103811	6,8	7,14	8,94	30%	3,43
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	Cetirizinum	20 ml w but. z kropłomierzem	5909991103835	11,99	12,59	16,82	30%	5,05
Amertil, tabl. powl., 10 mg	Cetirizinum	20 szt.	5909990410729	6,48	6,8	9,25	30%	3,09
Amertil, tabl. powl., 10 mg	Cetirizinum	30 szt.	5909990410736	10,15	10,66	13,88	30%	4,7
Cetigran, tabl. powl., 10 mg	Cetirizinum	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990044559	9,5	9,98	12,95	30%	4,53
Cetirizine Genoptim, tabl. powl., 10 mg	Cetirizinum	30 szt.	5909990969739	9,91	10,41	13,88	30%	4,45
Letizen, tabl. powl., 10 mg	Cetirizinum	20 szt.	5909990869725	7,19	7,55	9,25	30%	3,84
Zyrtec, tabl. powl., 10 mg	Cetirizinum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990184637	14,48	15,2	13,88	30%	9,24
Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	Cetirizinum	20 ml	5909990184736	13	13,65	17,88	30%	5,36
Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	Cetirizinum	75 ml	5909990781515	8,91	9,36	6,71	30%	6,7
Ahist, tabl., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt.	5909991036065	11,88	12,47	12,95	30%	7,02
Cezera, tabl. powl., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990656929	12,96	13,61	9,25	30%	9,9
Cezera, tabl. powl., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt.	5909990656936	15,72	16,51	12,95	30%	11,06
Cezera, tabl. powl., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990656943	16,69	17,52	13,88	30%	11,56
Contrahist, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	Levocetirizini dihydrochloridum	1 but.po 200 ml	5909990904099	18,14	19,05	17,88	30%	10,76
Contrahist, tabl. powl., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt.	5909990904129	15,12	15,88	12,95	30%	10,43

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniami określonym stanem klinicznym								
Lecetax, tabl. powł., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt.	5909990997640	12,23	12,84	12,95	30%	7,39
Nossin, tabl. powł., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt.	5909991060589	12,96	13,61	12,95	30%	8,16
Votrezin, tabl. powł., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt.	5909990961269	10,04	10,54	12,95	30%	5,09
Xyzal, tabl. powł., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	7 szt. (1 blist.po 7 szt.)	5909990918041	7,45	7,82	3,24	30%	6,6
Xyzal, tabl. powł., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990918072	24,29	25,5	12,95	30%	20,05
Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	Levocetirizini dihydrochloridum	1 szt. (1 but.po 200 ml)	5909990619627	23,39	24,56	17,88	30%	16,27
Zenaro, tabl. powł., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt.	5909990781720	16,31	17,13	12,95	30%	11,68
Zyx, tabl. powł., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	56 szt.	5907695215014	30,78	32,32	25,9	30%	19,85
Zyx, tabl. powł., 5 mg	Levocetirizini dihydrochloridum	28 szt.	5909990765034	15,64	16,42	12,95	30%	10,97
Aleric Lora, tabl., 10 mg	Loratadinum	30 szt.	5909990880836	13,14	13,8	13,88	30%	7,84
Aleric Lora, tabl., 10 mg	Loratadinum	60 tabl.	5909990944361	24,52	25,75	27,75	30%	12,22
Flonidan, tabl., 10 mg	Loratadinum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990223343	24,73	25,97	27,75	30%	12,44
Flonidan, tabl., 10 mg	Loratadinum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990223350	39,42	41,39	41,63	30%	19,83
Flonidan, tabl., 10 mg	Loratadinum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990739233	13,12	13,78	13,88	30%	7,82
Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	Loratadinum	120 ml	5909990739318	9,4	9,87	10,73	30%	5,32
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	Loratadinum	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990670253	24,3	25,52	27,75	30%	11,99
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	Loratadinum	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990670260	36,45	38,27	41,63	30%	16,72
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	Loratadinum	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990795420	12,2	12,81	13,88	30%	6,85
Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	Loratadinum	125 ml	5909990839018	8,93	9,38	11,18	30%	4,62
Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	Loratadinum	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990909049	12,88	13,52	13,88	30%	7,56

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Flutykazon	(...) adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest flutykazon (podawany w postaci maści), który znajduje się w grupie preparatów o takiej samej sile działania co mometazon. Jednocześnie wskazana substancja, podawana w postaci maści, widnieje na liście leków refundowanych w Polsce. Ankietowani eksperci medyczni jednomyślnie wskazali flutykazon w maści, jako alternatywę dla ocenianej interwencji stosowanej u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.	W ocenie analityków Agencji wybór komparatora przez wnioskodawcę oraz uzasadnienie są prawidłowe. Wybrana alternatywna technologia lekowa stanowi aktualną praktykę kliniczną w świetle polskich i zagranicznych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego w danym wskazaniu. Ponadto wybrany komparator jest lekiem refundowanym, przez co spełnia wymogi określone § 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

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

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

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny z uwzględnieniem poniższych kryteriów:

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Osoby dorosłe i dzieci powyżej 6 roku życia z wszelkimi stanami zapalnymi i swiędem skóry reagującymi na leczenie miejscowe GKS takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Produktu leczniczego Momecutan nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Zatem populacja docelowa będzie obejmować pacjentów powyżej 6 r.ż.	Populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację.	-
Interwencja	Furoinian mometazonu (MOM), 1 mg/g (0,1%) w postaci maści podawany raz dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL).	- MOM podawany w postaci lotionu, kremu; - MOM podawany w innej dawce niż w ChPL (np. dwa razy dziennie).	W AKL wnioskodawcy uwzględniono również wyniki badań dot. pacjentów leczonych w ramach interwencji MOM oraz FLU podawanych wraz z mokrym opatrunkiem. W związku z wnioskowanym wskazaniem, które nie obejmuje tego sposobu podania interwencji, wynik dla tej grupy pacjentów nie zostały przedstawione w niniejszej AWA.
Komparatory	Propionian flutykazonu (FLU), 0,05 mg/g (0,005%) w postaci maści podawany raz lub dwa razy dziennie (dawkowanie zgodne z ChPL).	-	
Punkty końcowe	Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany); ▪ Jakość życia; ▪ Satysfakcja z leczenia; ▪ Utraty pacjentów z badania; ▪ Zdarzenia niepożądane (w tym atrofia). 	Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki.	W wnioskowanych wskazaniach celem leczenia jest miejscowa poprawa zmian skórnych w związku z czym uwzględnione w AKL wnioskodawcy PK należy uznać za istotne klinicznie.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p><u>Analiza główna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizowane badania kliniczne. <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EMA, URPL i FDA; • FDA (baza FAERS); • Database of Adverse Event Notifications (DAEN) 	<p>Badania pierwotne bez randomizacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania przedkliniczne; ▪ Opis przypadku (case study); ▪ ; ▪ Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze. 	-
Inne kryteria	Filtry językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski	Publikacja w języku innym niż predefiniowany	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej: Medline (przez PubMed), EMBASE i Cochrane Library. W celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (HTA) oraz przeglądów systematycznych, przeszukano bazy danych: Medline (przez PubMed), EMBASE i Cochrane Library oraz Center for Reviews and Dissemination składającą się z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database. Ponadto w procesie wyszukiwania korzystano z: przeglądu rejestrów klinicznych www.clinical.trials.gov, odniesień bibliograficznych zawartych w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopism medycznych (Dermatologia Praktyczna, Dermatologia kliniczna, Przegląd dermatologiczny, The Journal of Dermatology), stron organizacji: Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), British Association of Dermatologists (BAD), American Academy of Dermatology (AAD), European Society of Contact Dermatitis (ESCD) oraz European Dermatology Forum (EDF), a także konsultowano się z ekspertami klinicznymi. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 26.01.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. bezpośrednio interwencji: momoetasone, mometasone furoate) i drogi podania (skin cream, topical administration, ointment) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. momoetasone, mometasone furoate), oraz drogi podania (m.in. ointment, topical administration). Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 13.04.2016 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne (*De Villez 1998*), stanowiące wieloośrodkową próbę kliniczną bezpośrednio porównującą mometazon aplikowany raz dziennie z flutykazonem podawanym 2 razy dziennie w leczeniu zmian skórnych u pacjentów z łuszczycą. Obie interwencje aplikowane były na zmiany skórne w postaci maści.

Ponadto włączono 1 publikację *Pei 2001*, w której analizowano efektywność kliniczną mometazonu w porównaniu z flutykazonem w leczeniu zmian skórnych u pacjentów pediatrycznych z atopowym zapaleniem skóry. Publikacja opisuje jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, w którym pacjentów przydzielono do 4 grup terapeutycznych: 1) mometazonu, 2) flutykazonu, 3) mometazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem oraz 4) flutykazonu podawanego wraz z mokrym opatrunkiem. Wszystkie interwencje podawane były raz dziennie.

Żadne ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do analizy głównej wnioskodawcy (De Villez 1998, Pei 2001).

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>De Villez 1998 Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych, pojedyncze zaślepienie (evaluator-blind), wieloośrodkowe (6 ośrodków). <p><u>Czas obserwacji:</u> 3 tygodnie.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MOM: furoinian mometazonu 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie, FLU: propionian flutykazonu 0,005% (0,05 mg) w postaci maści podawany 2 razy dziennie. <p><u>Hipoteza:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z łuszczycą. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=262,</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa MOM: n=128, Grupa FLU: n=129. 	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany skórnej), Satysfakcja z leczenia, Utrata pacjentów z badania, Zdarzenia niepożądane.
<p>Pei 2001 Źródło finansowania: brak danych (leki zostały dostarczone przez firmę Schering-Plough (HK) Ltd.)</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych (otwarte), jednoośrodkowe (Hong Kong). <p><u>Czas obserwacji:</u> Faza run-in: 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, Faza leczenia: 4 tyg.*</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MOM: furoinian mometazonu 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie, FLU: propionian flutykazonu 0,005% (0,05 mg) w postaci maści podawany raz dziennie. <p><u>Hipoteza:</u> Brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku od 1 do 15 lat ze zdiagnozowanym atopowym zapaleniem skóry, Pacjenci z aktywną postacią choroby pomimo leczenia GKS o umiarkowanej sile działania wg brytyjskiej klasyfikacji (II klasa lub powyżej) oraz stosowania zamienników mydła i emolientów, Wskaźnik ciężkości choroby: przynajmniej 40 punktów, Pisemna zgodna rodziców na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie systemowych GKS, immunosupresantów lub ziół chińskich przynajmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania, Inne choroby skóry lub infekcje, Stosowanie leczenia antybiotykami przynajmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=40</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany), Jakość życia, Utrata pacjentów z badania.

*Przedstawione w niniejszej AWA wyniki badania *Pei 2001* dotyczą grupy chorych leczonych MOM i FLU przez okres 4 tyg. co nie jest zgodne z zalecanym w ChPL MOM czasem stosowania tego leku (3 tyg.)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 9 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie uzupełniającej analizy skuteczności praktycznej zostały opisane w rozdziale 10 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Dwa badania włączone do analizy głównej wnioskodawcy dotyczące stosowania mometazonu i flutykazonu są badaniami RCT. Przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena w skali Jadad wykazała średnią/niską jakość dowodów. W przypadku badania *Pei 2001* przyznano 3/5 pkt, natomiast badanie *De Villez 1998* oceniono na 2/5 pkt.. W opinii analityków Agencji podana ocena jest prawidłowa. Wymienione badania charakteryzuje niska jakość w zakresie metodyki, nie przedstawiono w nich wyczerpujących opisów dot. randomizacji lub/i zaślepienia próby. Pomimo, że w badaniach uwzględniono informacje odnoszące się do liczby pacjentów przerywających badanie (w badaniu *Pei 2001* nie podano z której grupy utracono pacjentów) analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie zostały przeprowadzone w populacji pacjentów w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem – ITT (ang. *intention-to-treat*). Ponadto w publikacjach brak jest informacji na temat rodzaju testowanej hipotezy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia w zakresie jakości badań pierwotnych włączonych do analizy głównej (AKL 14 s. 68):

- *badanie De Villez 1998 uzyskało 2 punkty w skali JADAD, z kolei badanie Pei 2001 otrzymało 3 punkty w skali JADAD. Obniżona punktacja wynikała przede wszystkim z braku podwójnego zaślepienia. Ze względu na różny schemat aplikowania analizowanych interwencji w badaniu De Villez 1998 (MOM raz dziennie oraz FLU dwa razy dziennie) zastosowanie metody podwójnego zaślepienia było niemożliwe. Podkreślić należy jednak, iż w celu uzyskania zaślepienia konieczne byłoby podanie placebo w grupie mometazonu (interwencja stosowana raz dziennie zgodnie z ChPL). Zastosowanie dodatkowej interwencji (najprawdopodobniej o właściwościach emolientowych) celem uzyskania zaślepienia mogłoby doprowadzić do przeszacowania efektu w grupie mometazonu, a zatem ograniczyć wnioskowanie o efektywności względem komparatora.*
- *w badaniu Pei 2001 nie przedstawiono pełnych informacji dotyczących charakterystyk wyjściowych pacjentów, z kolei w badaniu De Villez 1998 informacji o kryteriach włączenia i wykluczenia.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano dodatkowych, innych niż wyżej opisane ograniczeń w zakresie jakości badań pierwotnych włączonych do analizy głównej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca zidentyfikował (poza wymienionymi rozdz. 1.1.3.2) następujące ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej (AKL wnioskodawcy, rozdział 14):

- *W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do analizy, w których mometazon był oceniany w populacji pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu łuszczycy i w przebiegu AZS. Wytyczne EMA wskazują AZS i łuszczycę jako główne dermatozy, na których powinny być przeprowadzane badania kliniczne z wykorzystaniem GKS w leczeniu zmian skórnych. Ponadto, na podstawie tych jednostek chorobowych można ekstrapolować wyniki dla innych chorób skórnych m.in. dla kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia lub alergicznego, które stanowią wskazania ujęte w ChPL dla ocenianej interwencji (...).*
- *Do badania Pei 2001 w ocenie jakości życia wzięto pod uwagę wyłącznie grupy terapeutyczne, w których oceniane interwencje były podawane wraz z metodą mokrych opatrunków. (Komentarz analityka Agencji: w związku z wnioskowanym wskazaniem nieobejmującym takiego sposobu podania interwencji, wyniki dla tej grupy chorych nie zostały przedstawione w niniejszej AWA)*
- *Profil bezpieczeństwa w badaniu Pei 2001 odnosił się tylko do przedstawienia utraty pacjentów z badania, a sposób przedstawienia wyników dla tego punktu końcowego uniemożliwiło przeprowadzenie analizy statystycznej (...).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy uwzględnione wyniki z badania *Pei 2001* dot. skuteczności klinicznej obejmują pacjentów otrzymujących mometazon i flutykazon wraz z opatrunkiem. W ocenie analityków Agencji nie jest to interwencja w pełni zgodna z kryteriami włączenia.
- Nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie przedmiotowej technologii lekowej we wszystkich wnioskowanych wskazaniach (tj. KZS);
- Nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie przedmiotowej technologii lekowej we wszystkich grupach wiekowych. Szczególnie ograniczenie to odnosi się do populacji pediatrycznej, gdzie przepuszczalność skóry jest znacząco wyższa niż u dorosłych, co ogranicza wiarygodność oceny bezpieczeństwa w tej grupie chorych.
- W publikacji *Pei 2001* nie przedstawiono informacji o utracie pacjentów z poszczególnych ramion badania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Populacja chorych z łuszczycą**

Do badania De Villez 1998 włączono 262 pacjentów z łuszczycą, u których średni wskaźnik ciężkości objawów skórnych wynosił początkowo 7/9 punktów (rumień, łuszczenie się skóry oraz stwardnienie skóry ocenione wg 4 stopniowej skali: 0=brak objawów, 1=łagodne/niewielkie objawy, 2=umiarkowane objawy, 3=ciężkie (nasilone) objawy).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w zakresie oceny przez pacjenta zmiany stanu skóry po leczeniu MOM vs FLU

Punkt końcowy	MOM (N=128)	FLU (N= 129)	RB (95% CI)	NNT
	n (%)			
Całkowita zmiana (łączna ocena stanu skóry jako: dobra, doskonała lub bez zmian skórnych)	100 (78)	45 (35)	2,24 (1,74, 2,88)	3 (2; 4)

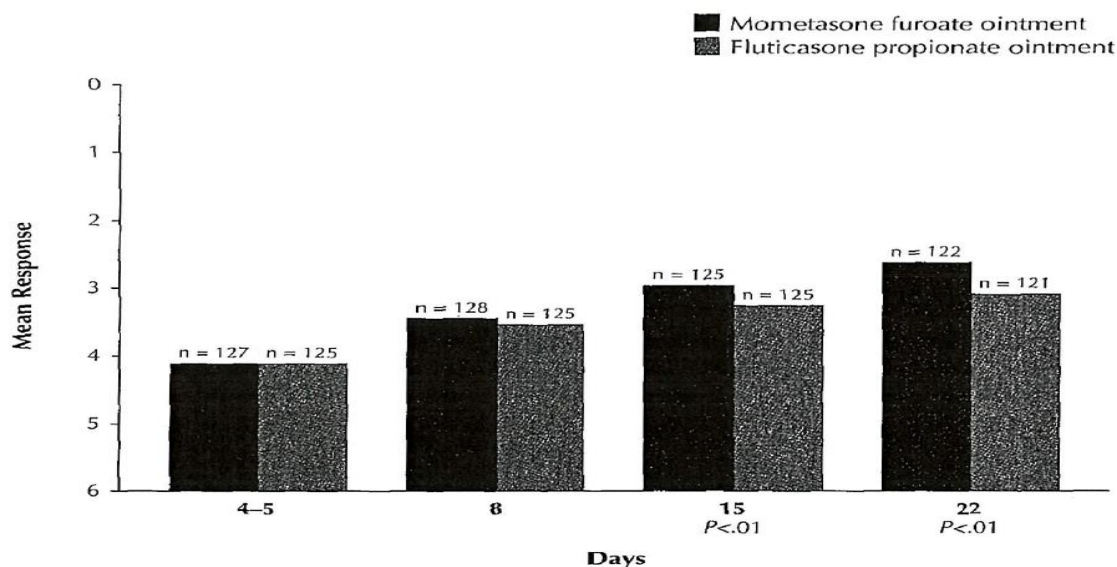
Ocena zmian skórnych określona jako: *dobra*, *doskonała* lub *bez zmian skórnych* została stwierdzona przez 78% pacjentów z grupy leczonych mometazonem oraz przez 35% pacjentów leczonych flutykazonem. Korzyść względna (RB) świadczy o 2,24 razy wyższym prawdopodobieństwie wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie MOM, w porównaniu do pacjentów z grupy FLU. Ponadto obliczony parametr NNT wskazuje, że jedną pozytywną odpowiedź na leczenie uzyska się w momencie leczenia mometazonem (zamiast flutykazonem) 3 pacjentów. Powyższe wyniki są istotne statystycznie.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w zakresie odpowiedzi na leczenie MOM vs FLU

Punkt końcowy	Okres obserwacji				Istotność statystyczna p
	15 dni		22 dni		
	MOM (N=125)	FLU (N=125)	MOM (N= 122)	FLU (N=121)	
	n (%)		n (%)		
Poprawa objawów (ciężkości) zmian skórnych	bd.		66,7	56,2	<0,01

Odpowiedź na leczenie była definiowana jako poprawa objawów zmian skórnych wg 4 stopniowej skali gdzie: 0=brak objawów, 1=łagodne (niewielkie) objawy, 2=umiarkowane objawy, 3=ciężkie (nasilone) objawy. Maksymalna liczba punktów wynosiła 9. Wyniki średniej procentowej poprawy objawów (ciężkości) zmian skórnych po 22 dniach leczenia wykazały istotną statystycznie poprawę zmian skórnych na korzyść mometazonu (wystąpiła u 66,7% pacjentów) w porównaniu do leczenia flutykazonem (wystąpiła u 56,2% pacjentów).

Wykres 1. Całkowita odpowiedź na leczenie MOM vs FLU (wykres pochodzi bezpośrednio z publikacji De Villez 1998, z powodu braku możliwości precyzyjnego odczytania przedstawionych na nim wartości)



W zakresie całkowitej klinicznej odpowiedzi na leczenie istotnie statystycznie wyniki na korzyść terapii mometazonem względem flutykazonu uzyskano po 15 dniach leczenia.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w zakresie satysfakcji z leczenia MOM vs FLU

Punkt końcowy	MOM (N=128)	FLU (N= 129)	RB (95%)	NNT
	n (%)			
Satysfakcja z leczenia oceniona jako bardzo zadowalająca	57 (45)	41 (32)	1,40 (1,02; 1,93)	8 (4; 100)

Więcej pacjentów z grupy stosującej mometazon (45%) zadeklarowała satysfakcję z leczenia określoną jako *bardzo zadowalająca* w porównaniu do pacjentów stosujących flutykazon (32%). Obliczona korzyść względna (RB) świadczy o 1,40 razy wyższym prawdopodobieństwie wystąpienia w.w. punktu końcowego w grupie MOM względem grupy FLU. Zgodnie z podaną wartością parametru NNT=8, uzyskanie 1 pozytywnego efektu terapeutycznego (oceniony przez pacjenta jako bardzo zadowalający) wymagałoby wdrożenia leczenia mometazonem (zamiast flutykazonem) u 8 pacjentów.

Populacja pediatryczna z AZS

Do badania Pei 2001 włączono 40 pacjentów pediatrycznych w wieku od 1 do 15 roku życia z aktywną postacią atopowego zapalenia skóry. Stan chorych oceniano za pomocą wskaźnika nasilenia zmian skórnych tj. występowania 6 podstawowych symptomów atopowego zapalenia skóry (rumień, obrzęk/grudki, śączenie/strupki, nadżerki, lichenizacja, suchość skóry) na ośmiu obszarach ciała (głowa i szyja, przednia powierzchnia tułowia, plecy, narządy płciowe oraz 4 kończyny). Zmiany oceniano w skali 3-stopniowej, gdzie 0=brak zmian, 1=łagodne zmiany (słabo nasilone), 2=umiarkowane zmiany skórne (średnio nasilone), 3=ciężkie zmiany skórne (znaczenie nasilone). Maksymalna liczba punktów dla każdego z obszarów powierzchni ciała wynosiła 18, a dla danego pacjenta 144 punkty. Uzyskane wyniki (dla dwóch grup) spośród 27 pacjentów, którzy ukończyli leczenie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki skuteczności klinicznej (odpowiedź na leczenie-poprawa stopnia ciężkości zmian skórnych) MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych w przebiegu AZS

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tydzień)	Interwencja	Mediana liczby punktów (zakres)	Istotność statystyczna p
Odpowiedź na leczenie-poprawa stopnia ciężkości zmian skórnych	0	MOM	41,00 (27,00-54,50)	-
		FLU	36,50 (19,75-52,50)	-
	1	MOM	19,00 (5,50-42,00)	0,021
		FLU	39,00 (20,50-53,50)	0,838

Punkt końcowy	Okres obserwacji (tydzień)	Interwencja	Mediana liczby punktów (zakres)	Istotność statystyczna p
	2	MOM	20,00 (8,00-32,00)	0,043
		FLU	41,00 (21,00-52,00)	0,599
	3	MOM	18,00 (10,00-27,50)	0,43
		FLU	36,00 (21,00-42,00)	0,116
	4	MOM	22,00 (18,00-53,50)	0,78
		FLU	30,00 (20,00-43,00)	0,091

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji, nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami MOM i FLU w zakresie rozmiarów zmian skórnych po 4 tygodniach leczenia ($p=0,068$). Z kolei w odniesieniu do poprawy stopnia ciężkości zmian skórnych po zastosowaniu mometazonu mediana liczby punktów zmalała, a istotne statystycznie wyniki odnotowano po jedno i dwutygodniowej obserwacji. W grupie flutykazonu natomiast nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Pochodzące z publikacji *Pei 2001* pozostałe wyniki (dotyczące jakości życia pacjentów) uwzględnione w AKL wnioskodawcy dotyczyły dwóch grup stosujących mometazon i flutykazon wraz z mokrym opatrunkiem. Ze względu na inny niż wnioskowany rodzaj interwencji odstąpiono od umieszczania tych wyników w AWA.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy analizę bezpieczeństwa oparto na ocenie punktów końcowych z publikacji *Pei 2001* i *De Villez 1998* dotyczących zdarzeń niepożądanych oraz utraty pacjentów z badania.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane MOM vs FLU w leczeniu zmian skórnych

Punkt końcowy	MOM (N=128)	FLU (N= 129)	RR (95% CI)
	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	19 (14,8)	15 (11,6)	1,28 (0,68; 2,40)
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	5 (3,9)	4 (3,1)	1,26 (0,35; 4,58)
Atrofia	2 (1,6)	3 (2,3)	0,67 (0,11; 3,95)
Ból głowy	5 (3,9)	3 (2,3)	1,68 (0,41; 6,88)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupach MOM i FLU była podobna (14,8% vs 11,6% ogółem), a obliczone ryzyka względne nie były istotne statystycznie, lecz w przedstawionych obszarach analizy bezpieczeństwa więcej zdarzeń niepożądanych odnotowywano po stronie MOM względem FLU (za wyjątkiem atrofii).

Utrata pacjentów z badania *De Villez 1998* dotyczyła łącznie 5 pacjentów (2 z grupy MOM i 3 z grupy FLU) i związana była z naruszeniem protokołu badania. Z kolei w badaniu *Pei 2001* utracono 13 pacjentów (nie podano jakie interwencje były przez nich stosowane), w tym 12 z powodu polepszenia zmian skórnych oraz 1 z powodu nietolerancji wdrożonego leczenia w postaci mokrych opatrunków.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa mometazonu wnioskodawca przedstawił dane w oparciu o randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, których wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych

RANDOMIZOWANE BADANIA KLINICZNE					
Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja	Wyniki
<i>Tiplica 2009</i>	Wieloośrodkowe, RCT Klasyfikacja AOTMiT: II A	Okres obserwacji: 42 dni	360 pacjentów > 18 r.ż. ze zmianami skórnymi w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy zdefiniowanej jako zajęcie > 20% powierzchni ciała oraz ze wskaźnikiem PASI>12.	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z mometazonem 0,1% (1 mg) w postaci maści w połączeniu z kwasem salicylowym a następnie MOM w postaci maści.	- Spośród 176 pacjentów leczonych MOM w postaci maści 25 pacjentów utracono z badania. Żadna utrata nie była związana z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego. - W trakcie trwania badania nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu mometazonu.
<i>Peharda 2000</i>	RCT (pojedyncze zaślepienie - badacz) Klasyfikacja AOTMiT: II A	Okres leczenia: 4 tygodnie	60 pacjentów ≥ 18 r.ż. ze zmianami skórnymi w łuszczycy trwającej powyżej 2 lat.	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z betametazonem 0,05% w postaci maści podawanym dwa razy dziennie	- U jednego pacjenta odnotowano łagodną postać rozwijającą się atrofii, z kolei u 2 innych podrażnienie skóry. - U żadnego nie wystąpiła alergia. - Parametry biochemiczne krwi również wykazały wartości prawidłowe.
<i>Marchesini 1994</i>	RCT Klasyfikacja AOTMiT: II A	Okres leczenia: 3 tygodnie	60 pacjentów ze zmianami skórnymi w przebiegu umiarkowanej postaci AZS	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z betametazonem 0,05% w postaci maści podawanym dwa razy dziennie.	- W trakcie badania nie odnotowano żadnych systemowych oraz miejscowych zdarzeń niepożądanych. U 4/30 pacjentów odnotowano teleangiektazje o łagodnym charakterze.
<i>Svensson 1992</i>	Wieloośrodkowe, RCT pojedyncze zaślepienie) Klasyfikacja AOTMiT: II A	Okres leczenia: 8 tygodni	72 pacjentów >18 r.ż. ze zmianami skórnymi w umiarkowanej postaci łuszczycy	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z betametazonem 0,1% (1 mg) w postaci maści podawanym dwa razy dziennie.	- U 3/32 pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane w trakcie badania (2 przypadki ścienienia skóry i 1 podrażnienia skóry). W opinii autorów badania zidentyfikowane zdarzenia niepożądane miały łagodny i przemijający charakter. - Wszyscy pacjenci otrzymujący MOM w postaci maści ocenili jego właściwości kosmetyczne jako doskonałe lub akceptowalne. 29/32 (91%) pacjentów stosujących MOM potwierdziło, iż mogłaby zastosować jeszcze raz leczenie z użyciem MOM.
<i>Katz 1989</i>	Wieloośrodkowe, RCT Klasyfikacja AOTMiT: II A	Okres leczenia: 6 tygodni	51 pacjentów w wieku od 19 do 78 lat ze zmianami skórnymi w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy zwyczajnej.	Mometazon 0,1% (1 mg) w postaci maści podawany raz dziennie w porównaniu z hydrokortyzonem 0,1% w postaci maści podawanym raz dziennie.	- W czasie trwania badania tylko u 2/52 pacjentów zaobserwowano oznaki atrofii skóry. Objawy zaobserwowano dopiero w 6 tyg. leczenia. - U 1 z pacjentów, wykazano łagodną ścienienie skóry w okolicach kolana zarówno w MOM jak i HYD. Natomiast u 2 pacjenta, odnotowano umiarkowaną teleangiektazję.

					- Nie odnotowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania badania
NIERANDOMIZOWANE BADANIA KLINICZNE					
Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja	Wyniki
<i>Rani 2007</i>	Wieloośrodkowe, badanie pseudo-eksperymentalne, bez grupy kontrolnej Klasyfikacja AOTMiT: IV C	Zakres czasu leczenia: 4 tygodnie	- 200 pacjentów \geq 24 msc. życia z przewlekłymi wypryskami skórnymi utrzymującymi się przynajmniej 6 tyg.; - Łącznie w badaniu wzięło udział 180 pacjentów, gdzie 83 z nich stanowiły dzieci \leq 12 r.ż.; - U wszystkich pacjentów objawami wyprysków skórných było zaczerwienienie, suchość skóry, stwardnienie skóry, swędzenie oraz pęcherzyki. Aż 53,3% pacjentów z powodu swędzenia skóry nie była zdolna do wykonywania czynności fizycznych lub wykonywania pracy.	- MOM 0,1% (1 mg) w postaci maści apl kowany na zmianę skórną raz dziennie.	- nie odnotowano przypadków zarówno miejscowych jak i systemowych zdarzeń niepożądanych po 4 tyg. terapii mometazonem w postaci maści. Ponadto, po 15 i 21 dniach leczenia odpowiednio 55% i 58% pacjentów określiło komfort z terapii MOM jako dobry.
<i>Lebwohl 1993</i>	Badanie bez grupy kontrolnej Klasyfikacja AOTMiT: IV C	Zakres czasu leczenia: 2 tygodnie	Pacjenci ze zmianami skórnymi w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy (25 pts) lub atopowym zapaleniem skóry (14 pts); - Zmiany zlokalizowane na twarzy (steroidowrażliwe obszary) lub w miejscach wyprzeniowych były leczone MOM odpowiednio u 15 pts z łuszczycą oraz 10 pts z AZS.	MOM 0,1% (1 mg) w postaci maści apl kowany na zmianę skórną raz dziennie.	- w trakcie 2 tyg. terapii mometazonem w postaci maści nie odnotowano przypadków atrofii, powstawania rozstępów i teleangiektazji.

W zidentyfikowanych przez wnioskodawcę badaniach po zastosowaniu MOM wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: teleangiektazja, atrofia, ścięczenie i podrażnienie skóry.

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Momecutan (data ostatniej aktualizacji: maj 2015 r.):

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających mometazon zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często (\geq 1/10); Często (\geq 1/100 do $<$ 1/10); Niezbyt często (\geq 1/1 000 do $<$ 1/100); Rzadko (\geq 1/10 000 do $<$ 1/1 000); Bardzo rzadko ($<$ 1/10 000); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających mometazon zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często (\geq 1/10); Często (\geq 1/100 do $<$ 1/10); Niezbyt często (\geq 1/1 000 do $<$ 1/100); Rzadko (\geq 1/10 000 do $<$ 1/1 000); Bardzo rzadko ($<$ 1/10 000); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Jedynymi często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z stosowaniem Momecutanu jest mrowienie i kłucie.

Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Momecutan jest nadwrażliwość na substancję czynną, mometazonu furoinian, inne glikokortykosteroidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także w przypadku występowania: różowatego, trądziku pospolitego, zaniku skóry, zapalenia skóry wokół ust, świądu w okolicy odbytu i narządów płciowych, pieluszkowego zapalenia skóry, zakażeń bakteryjnych (np. liszajec, ropne zapalenie skóry), wirusowych (np. opryszczka zwykła, półpasiec i ospa wietrzna, brodawki zwykłe, kłykciny kończyste, mięczak zakaźny), pasożytniczych lub grzybiczych skóry (np. wywołanych przez drożdżaki i dermatofity), w przypadkach zakażenia wirusem opryszczki-półpaśca, gruźlicy, kiły lub odczynów poszczepiennych.
- Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami może wpływać na wzrost i rozwój dzieci. Produktu leczniczego Momecutan nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego.
- Ze względu na bardzo niewielkie ryzyko wystąpienia jaskry prostej lub zaćmy podtorebkowej, na ogół należy unikać stosowania w obrębie oka i powieki. Produktu leczniczego Momecutan nie należy nakładać na rany lub owrzodzenia skóry.
- Ogólnoustrojowe wchłanianie glikokortykosteroidów podawanych miejscowo może wywołać odwracalne zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza prowadząc do niedoboru glikokortykosteroidu po odstawieniu produktu leczniczego. U niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy zespołu Cushinga, hiperglikemia lub cukromocz, jako wynik ogólnoustrojowego wchłaniania glikokortykosteroidów podawanych miejscowo. Pacjenci stosujący steroidy podawane miejscowo na dużą powierzchnię skóry lub pod opatrunek okluzyjny powinni być poddani okresowej kontroli w kierunku objawów zahamowania czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa dokonano przeszukania stron internetowych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA). Nie odnaleziono żadnych komunikatów i alertów bezpieczeństwa dotyczących stosowania mometazonu w postaci maści we wnioskowanym wskazaniu.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono ponadto profil bezpieczeństwa mometazonu na podstawie światowych baz danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych:

DAEN (Database of Adverse Event Notifications)*

Tabela 9. Działania niepożądane zgłoszone do bazy DAEN dla mometazonu - Elocon (01.01.1971-21.10.2015)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Liczba zgłoszeń	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu stosowania	111	109
	Stan zapalny skóry	41	40
	Trądzik różowaty	24	23
	Wysypka	13	13
	Trądzik	9	9
	Atrofia	8	6
	Depigmentacja	8	8
	Nieefektywność leku	7	6
	Teleangiektazje	6	6
	Świąd	5	5
	Ból	5	5
	Łuszczyca	4	3
	Wysypka rumieniowa	4	4
	Wysypka grudkowata	4	4
	Rumień	4	4
	Reakcja nadwrażliwości	4	4
	Rozstępy	3	3
	Przebarwienia w miejscu podania	3	3
	Dermatoza pęcherzowa	3	3
	Zmiana koloru włosów	3	3

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Liczba zgłoszeń	Liczba zgłoszeń prawdopodobnie związanych z zastosowanym lekiem
	Pogorszenie stanu ogólnego	3	3
	Wysypka krostkowa	3	3
	Złuszczenie skóry	2	2
	Przebarwienie skóry	2	2
	Wysypka trądzikopodobna	2	2
	Sucha skóra	2	2
	Wyprysk	2	1
	Obrzęk twarzy	2	2
	Ogółem	287	278
Zaburzenia naczyniowe	Bładość	2	2
	Ogółem	2	2
Zaburzenia oka	Swędzenie oka	2	2
	Ogółem	2	2
Zaburzenia psychiczne	Syndrom wycofania	2	2
	Ogółem	2	2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje bakteryjne	2	2
	Ogółem	2	2
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nieprawidłowy sposób podania leku	2	2
	Ogółem	2	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	Zmiana terapii	2	2
	Ogółem	2	2

* baza zawierająca raporty odnośnie zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących danego leku lub szczepionki na terenie Australii.

Food and Drug Administration (baza FAERS)

Tabela 10. Liczba zgłoszeń działań niepożądanych do FAERS dla mometazonu - Elocon (01.01.2004– 08.02.2016 r.)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba >200 zgłoszeń do bazy FAERS
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	422
Zaburzenia układu nerwowego	322
Zaburzenia żołądka i jelit	314
Badania diagnostyczne	229
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	205

* FAERS jest jednostką Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, do której zgłaszane są informacje o działaniach niepożądanych leków przez pacjentów, dostawców i firmy farmaceutyczne.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował 13 opracowań wtórnych, które jednak nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia. Przedstawiono krótkie omówienie dwóch opracowań: *Molin 2013* oraz *Prakash 1998*, których wyniki można odnieść do wniosków z głównej AKL wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Opracowania wtórne (*Molin 2013, Prakash 1998*)

Opracowanie	Omówienie
<i>Molin 2013</i>	Celem opracowania była m.in. ocena dowodów naukowych odnośnie stosowania MOM w leczeniu stanów zapalnych skóry. Zidentyfikowano 1 badanie Pei 2001, które zostało włączone do przeglądu. Wykazano, iż MOM podawany raz dziennie w postaci maści jest skuteczniejszy od FLU. Ponadto, MOM okazał się skuteczniejszy od wszystkich innych GKS podawanych 2 razy dziennie w postaci maści. Podkreślono, iż przewagą MOM nad innymi kortykosteroidami jest to, iż w celu uzyskania efektu klinicznego wystarczy go aplikować na skórę raz dziennie. Jak podkreślają autorzy publikacji mometazon jest dobrze przebadanym GKS o wysokiej sile działania z niskim wskaźnikiem wystąpienia działań niepożądanych.

Opracowanie	Omówienie
Prakash 1998	<p>W publikacji Prakash 1998 analizowano właściwości farmakologiczne i terapeutyczne mometazonu w leczeniu chorób skórnych. Większość zidentyfikowanych badań klinicznych analizujących efektywność kliniczną mometazonu była przeprowadzona na populacji z łuszczycą oraz atopowym zapaleniem skóry. Na podstawie randomizowanego badania klinicznego De Villez 1998 wykazano znamienne statystycznie procentową poprawę zmian skórnych w łuszczycy (odpowiedź na leczenie) po 3 tygodniach leczenia w grupie MOM w postaci maści (67%) odniesieniu do grupy FLU w postaci maści (56%); $p < 0,01$.</p> <p>Autorzy pracy zaznaczają, iż MOM wykazuje niski potencjał do wywoływania systemowych działań niepożądanych (zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza). Odnotowywane działania niepożądane mają zazwyczaj charakter przejściowy o stopniu od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi są m.in.: pieczenie skóry, zapalenie mieszków włosowych, suchość skóry, objawy atrofii. Ponadto, mometazon wykazuje niskie ryzyko uczulenia.</p>

Analiza badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazuje dowody na wyższą skuteczność leczenia mometazonem w porównaniu do leczenia flutykazonem. W badaniu *De Villez 1998* udowodniono, że zarówno pod względem procentowej zmiany stanu skóry (66,7% poprawy w grupie MOM vs. 56,2% poprawy w grupie FLU) jak i samooceny pacjentów przewagę wykazuje terapia mometazonem. Z kolei w badaniu *Pei 2001* istotnie statystycznie wyniki osiągnięto w kwestii poprawy stopnia ciężkości zmian skórnych (spadek liczby punktów w pierwszym i drugim tygodniu leczenia MOM). Stosowanie maści MOM i FLU nie było jednak skuteczne w zakresie zmniejszenia rozległości zmian skórnych.

Interpretując podane w powyższych rozdziałach AWA wyniki należy zauważyć, że analiza została oparta na randomizowanych badaniach klinicznych o niskiej jakości, w których nie uwzględniono wszystkich informacji niezbędnych do oceny skuteczności przeprowadzanych interwencji (rozdział 1.132 AWA). Ponadto badania zostały przeprowadzone na populacjach: pacjentów z łuszczycą oraz pediatrycznej z atopowym zapaleniem skóry, co stanowi tylko część populacji wnioskowanej. W opinii analityków Agencji wnioskowanie o wyższości terapii mometazonem względem flutykazonu na podstawie przedstawionych w AKL dowodów o niskiej jakości metodologicznej powinno być ograniczone.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach, lecz w przedstawionych obszarach analizy bezpieczeństwa więcej zdarzeń niepożądanych odnotowywano po stronie MOM względem FLU (za wyjątkiem atrofii). Zgodnie z wynikami badania *De Villez 1998* najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie leczenia był łagodny lub umiarkowany ból głowy. Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem dotyczyły łagodnego lub umiarkowanego klucia w skórze, swędzenia i pieczenia skóry. Ponadto w obu grupach odnotowano przypadki atrofii objawiającej się teleangiektazją i jaśnieniem skóry (MOM) oraz utratą normalnego wyglądu skóry (FLU).

W kontekście powyższych rozważań można stwierdzić, że mometazon charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną w zakresie poprawy stanu zmian skórnych związanych z jednostkami chorobowymi takimi jak: łuszczycą i atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie jest preparatem powodującym działania niepożądane o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Należy również zwrócić uwagę, iż nie odnaleziono badań dla populacji pediatrycznej, oceniających zastosowanie wnioskowanej technologii lekowej w wszystkich wnioskowanych wskazaniach. Przepuszczalność skóry w tej grupie wiekowej jest znacząco wyższa niż u dorosłych, co ogranicza wiarygodność oceny bezpieczeństwa stosowania preparatu w tej populacji.

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 według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności leczenia mometazonem (*Momecutan*, maść, 1 mg/g, 50 g) stosowanym w leczeniu: wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, w ramach wykazu leków refundowanych.

Porównywane interwencje

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w modelu wnioskodawcy są:

- mometazon w postaci maści stosowany raz dziennie,
- flutykazon w postaci maści stosowany dwa razy dziennie.

Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

Perspektywa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) – perspektywa NFZ;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta) – perspektywa wspólna.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

Model

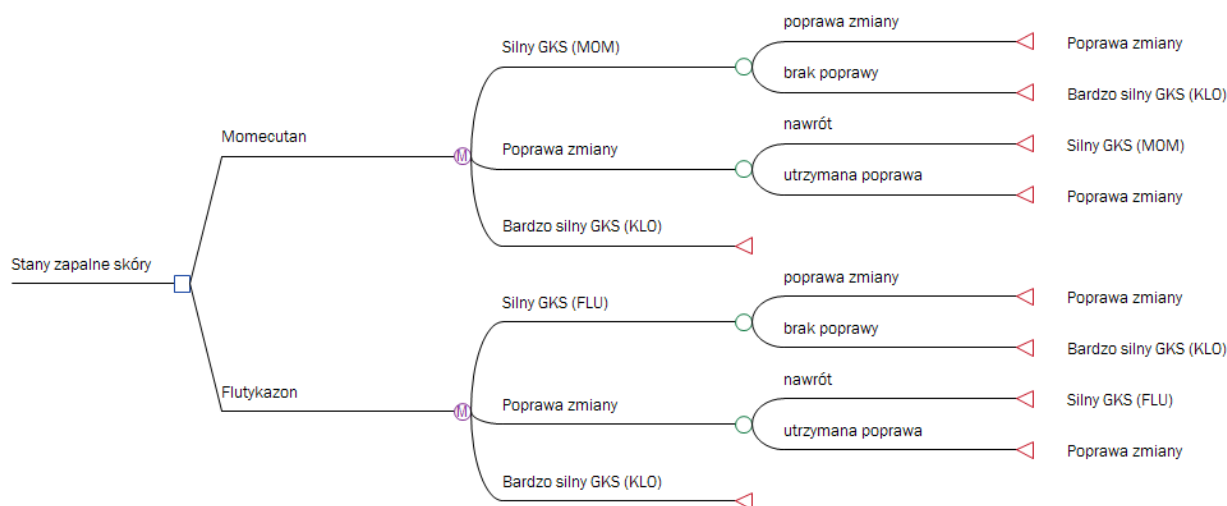
Do przeprowadzenia oszacowań wykorzystano model decyzyjny Markowa przygotowany w programie *TreeAge Pro*. Został on opracowany na podstawie wyników AKL wnioskodawcy i w oparciu o zdefiniowany wcześniej schemat PICO. Szczegółowe założenia modelu przedstawiono w rozdz. 8.2 AE wnioskodawcy. Z uwagi na odmienne zużycie zasobów wyniki modelowania przedstawiono osobno dla populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Długość jednego cyklu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 3 tygodni (21 dni). W modelu uwzględniono zdefiniowane następująco zdarzenia zdrowotne:

- „*Silny GKS*” – stan początkowy w modelu; pacjent, u którego zastosowano terapię mometazonem (MOM) lub flutykazonem (FLU) uzyskuje poprawę leczonej zmiany i kontynuuje przyjmowanie słabych GKS. W przypadku braku poprawy leczonej zmiany następuje zmiana terapii na bardzo silny GKS - klobetazol. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „poprawa zmiany” i „bardzo silny GKS (KLO)”.
- „*Poprawa zmiany*” – pacjenci trafiają do tego stanu w przypadku poprawy leczonej zmiany za pomocą silnych GKS i kontynuują leczenie za pomocą słabych GKS lub występuje u nich nawrót choroby i powrót do leku, dzięki któremu uzyskano wcześniejszą poprawę leczonej zmiany tj. do mometazonu lub flutykazonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów: „silny GKS” w przypadku wystąpienia nawrotu i „poprawa zmiany”.

- „Bardzo silny GKS (KLO)” do tego stanu trafiają pacjenci, u których nie uzyskano poprawy zmiany leczonej mometazonem lub flutykazonem.

Ponadto w analizie przyjęto, że łagodny stopień zaawansowania wszelkich stanów zapalnych skóry odpowiada w modelu za stan: poprawa leczonej zmiany, z kolei umiarkowany stopień zaawansowania za stan: brak poprawy leczonej zmiany. Strukturę modelu farmakoekonomicznego przedstawiono na schemacie poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Założenia przedstawionego modelu obejmują pacjentów powyżej 6 roku życia z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Zgodnie z ChPL Momecutan nie ma on zastosowania u dzieci poniżej 6 roku życia, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. W oparciu o badanie *De Villez 1998*, założono, że wyjściowy wiek pacjentów w modelu dla populacji osób dorosłych będzie wynosił 48 lat, natomiast wyjściowy wiek pacjentów w modelu dla dzieci – 12 lat (w badaniu *De Villez 1998* przedział wiekowy obejmował pacjentów od 12 do 98 lat).

Skuteczność kliniczna

Podstawą analizy efektywności kosztowej było badanie *De Villez 1998*, w którym stwierdzono, że wśród pacjentów z łuszczycą, mometazon wykazuje wyższą skuteczność kliniczną w redukcji zmian skórnych w porównaniu do flutykazonu (78% pacjentów zauważyło poprawę w grupie MOM vs. 35% poprawy w grupie FLU). Uwzględniając wyniki badania oszacowano prawdopodobieństwa uzyskania poprawy leczonej zmiany w okresie 3 tygodni. Ponadto wykorzystując dane źródłowe pochodzące z przeglądu systematycznego, oszacowano częstość występowania nawrotów choroby (0,50/rok) oraz wskaźnik *compliance* na poziomie 76%.

Tabela 20. Zestawienie parametrów efektywności klinicznej

Parametr	Mometazon	Flutykazon
Poprawa leczonej zmiany	100/128 ~ 0,78	45/129 ~ 0,35
Brak poprawy leczonej zmiany	28/128 ~ 0,22	84/129 ~ 0,65
Nawrót choroby	0,50/rok	0,50/rok

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono koszty mometazonu, koszty pozostałych GKS (flutykazon w postaci maści, słabe GKS - hydrokortyzon, bardzo silne GKS – klobetazol) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych. Schemat postępowania w trakcie terapii miejscowej glikokortykosteroidami ustalono na podstawie opinii ekspertów medycznych oraz badań włączonych do analizy efektywności klinicznej. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, charakterystyki uwzględnionych glikokortykosteroidów oraz opinii ekspertów klinicznych przyjęto założenie, że pacjenci

kontynuują leczenie za pomocą słabszych GKS tj. hydrokortyzonu (sekwencja silny GKS → słaby GKS). Ponadto długość leczenia silnymi GKS (mometazonem i flutykazonem) wynosząca 3 tygodnie została ustalona na podstawie badania *De Villez 1998* oraz zgodnie z maksymalnym okresem leczenia mometazonem określonym w ChPL. W przypadku klobetazolu średnią długość leczenia ustalono na podstawie ChPL. Natomiast, z uwagi na brak informacji dotyczącej długości stosowania hydrokortyzonu, tak jak w przypadku pozostałych GKS założono stosowanie przez okres 3 tygodni. W modelu uwzględniono zużycie leków, które skalkulowano w oparciu o maksymalną powierzchnię ciała, na jaką można stosować mometazon (20% powierzchni ciała u dorosłych oraz 10% powierzchni ciała u dzieci) oraz liczbę jednostek opuszki palca zalecanych do leczenia zmian chorobowych. W przypadkach: wystąpienia nawrotu choroby lub braku poprawy leczonej zmiany, w modelu doliczany jest koszt wizyty w poradni dermatologicznej. Przyjęto, że zużycie maści/kreму (w gramach) na jedno podanie będzie takie same dla wszystkich GKS. Wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków (nie całych opakowań), które zostało obliczone na podstawie maksymalnej powierzchni ciała na którą można jednorazowo zastosować lek (20 % u dorosłych i 10% u dzieci), oraz liczby jednostek opuszki palca (miara ilości maści) zalecanych do leczenia zmian chorobowych o określonej powierzchni.

Tabela 21. Zestawienie parametrów kosztowych

Parametr		Mometazon [PLN/g]	Flutykazon [PLN/g]
Koszt silnych GKS	P. NFZ	0,22 (= 11,22 PLN/50g)	0,22 (=3,37 PLN/15 g)
	P. wspólna	0,60 (= 29,94 PLN/50g)	0,74 (=11,14 PLN/15 g)
Koszt słabych GKS (hydrokortyzonu)	P. NFZ	0,15 (=2,22 PLN/15 g)	
	P. wspólna	0,30 (=4,45 PLN/15 g)	
Koszt bardzo silnych GKS (klobetazolu)	P. NFZ	0,22 (=5,61 PLN/25 g)	
	P. wspólna	0,47 (=11,86 PLN/25 g)	
Koszty wizyty ambulatoryjnej dla obydwu perspektyw		31,5 (=3,5 pkt. x 9,00)	

Użyteczności stanów zdrowia

Poprzez przegląd systematyczny zidentyfikowano użyteczności stanu zdrowia w następujących stanach zapalnych skóry: atopowe zapalenie skóry, wyprysk i łuszczyca. Dla populacji dorosłych w analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności wyznaczony za pomocą metody EQ-5D przedstawiony w analizie ekonomicznej Pole 2009. Natomiast dla populacji pediatrycznej zostały wykorzystane wartości użyteczności mierzone za pomocą metody loterii (ang. standard gamble) z publikacji: Garside 2005, Pitt 2006, Stevens 2005. Wybór źródeł zależał przede wszystkim od spójności charakterystyk populacji, dla których wyznaczano użyteczności z populacją docelową analizy, a także zgodnością z populacją polską.

Tabela 22. Zestawienie parametrów użyteczności

Stan zdrowia		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Źródła danych
Dorośli	Poprawa leczonej zmiany	0,848*	0,691 - 0,76	Poole 2009/ Garside 2005
	Brak poprawy leczonej zmiany	0,796*	0,689 - 0,71	
Dzieci	Poprawa leczonej zmiany	0,8625	0,95	Garside 2005 Pitt 2006 Stevens 2005/ Ellis 2006
	Brak poprawy leczonej zmiany	0,69	0,88	

*Wnioskodawca w podstawowym wariantcie analizy przyjął jedną z najwyższych spośród odnalezionych wartości użyteczności dla stanu zdrowia w populacji dorosłych. Szczegółowe uzasadnienie takiego postępowania przedstawiono w rozdz. 8.3.1.4 AE wnioskodawcy (str. 40-45).

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza podstawowa wnioskodawcy została przedstawiona dla dwóch populacji: dorośli/dzieci oraz dla dwóch wariantów: perspektywa NFZ/perspektywa wspólna. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej – populacja osób dorosłych

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Mometazon	Flutykazon	Mometazon	Flutykazon
Koszt leczenia [zł]	34,16	30,32	59,25	76,49
Koszt inkrementalny [zł]	3,85		-17,23	
Efekt [QALY]	0,82	0,79	0,82	0,79
Efekt inkrementalny [QALY]	0,02		0,02	
ICUR [zł/QALY]	182,24		MOM terapia dominująca	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mometazonu w miejsce flutykazonu w populacji dorosłych jest w perspektywie NFZ skuteczniejsze lecz droższe, natomiast w perspektywie wspólnej skuteczniejsze i tańsze. Oszacowany ICUR dla porównania mometazon vs flutykazon wyniósł 182,24 zł w perspektywie NFZ. Wartość ta znajduje się poniżej aktualnie obowiązującej wartości progu opłacalności (125 955 PLN), o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – populacja dzieci i młodzieży

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Mometazon	Flutykazon	Mometazon	Flutykazon
Koszt leczenia [zł]	25,58	19,73	38,13	42,82
Koszt inkrementalny [zł]	5,85		-4,69	
Efekt [QALY]	0,79	0,72	0,79	0,72
Efekt inkrementalny [QALY]	0,07		0,07	
ICUR [zł/QALY]	83,30		MOM terapia dominująca	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mometazonu w miejsce flutykazonu w populacji pediatrycznej jest w perspektywie NFZ droższe lecz skuteczniejsze, natomiast w perspektywie wspólnej tańsze i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania mometazon vs flutykazon wyniósł 83,30 zł w perspektywie NFZ. Wartość ta znajduje się poniżej aktualnie obowiązującej wartości progu opłacalności (125 955 PLN), o którym mowa w ustawie o refundacji.

Należy zwrócić uwagę iż w populacji pediatrycznej uzyskano znacząco wyższy efekt inkrementalny. Wynika to z większej różnicy przyjętych wartości użyteczności stanów: poprawa leczonej zmiany i brak poprawy leczonej zmiany w tej populacji w porównaniu do pacjentów dorosłych.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z faktem, iż analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanego leku (mometazon) nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (flutykazon), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z założeniami dotyczącymi finansowania wnioskowanej technologii lekowej, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej Momecutan znajdzie się w grupie limitowej 56.0, gdzie podstawę limitu stanowi

inny preparat, a zatem kwota refundacji jest uzależniona od podstawy limitu, nie od ceny zbytu netto mometazonu. W związku z tym nie można wyznaczyć ceny progowej dla wnioskowanej technologii medycznej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa i wielokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy została oparta na zmianach parametrów kosztowych, wartości dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń w modelu, wartości dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów w modelu oraz długości horyzontu czasowego. Analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno dla populacji dorosłych jaki i dzieci.

Przeprowadzona dla populacji dorosłych analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników analizy podstawowej. W przypadku testowania większości parametrów terapia mometazonem pozostaje bardziej efektywna lecz droższa w perspektywie NFZ oraz skuteczniejsza i tańsza w perspektywie wspólnej. W przedmiotowej analizie, biorąc pod uwagę perspektywę NFZ największy wpływ na wynik miała zmiana alternatywnych wartości użyteczności (wzrost współczynnika ICUR o 2 537,50%, 4 806,62 PLN), stosowania flutykazonu raz dziennie (wzrost współczynnika ICUR o 247,48%, 633,26 PLN) oraz przyjęcia różnych prawdopodobieństw wystąpienia nawrotów w grupie MOM i FLU (MOM terapia dominująca nad FLU). Najniższą wartości ICUR uzyskano podczas testowania parametru: maksymalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego (-81,02%, 34,59 PLN)

Z kolei z perspektywy wspólnej największy wpływ na wartości kosztów inkrementalnych miały zmiany minimalnej liczby jednostek opuszka palca (FTU) potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie (spadek kosztu inkrementalnego o 113,21%, MOM terapia dominująca), stosowania flutykazonu raz dziennie (wzrost kosztu inkrementalnego o 182,54%, 674,17 PLN) oraz dłuższego horyzontu czasowego wynoszącego 5 lat (wzrost kosztu inkrementalnego o 395,39%, 538,12 PLN). Zmiana tych parametrów skutkuje wnioskiem, że MOM jest strategią droższą lecz bardziej efektywną w porównaniu do FLU.

Przeprowadzona dla populacji pediatrycznej analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników analizy podstawowej. W przypadku testowania większości parametrów terapia mometazonem pozostaje bardziej efektywna lecz droższa w perspektywie NFZ oraz skuteczniejsza i tańsza w perspektywie wspólnej. W przedmiotowej analizie, biorąc pod uwagę perspektywę NFZ największy wpływ na wynik miała zmiana wartości użyteczności (wzrost współczynnika ICUR o 146,32%, 205,19 PLN), stosowania flutykazonu raz dziennie (wzrost współczynnika ICUR o 81,37%, 151,09 PLN) oraz przyjęcia różnych prawdopodobieństw wystąpienia nawrotów w grupie MOM i FLU (MOM terapia dominująca nad FLU).

Z kolei z perspektywy wspólnej największy wpływ na wartości kosztów inkrementalnych miały zmiany dotyczące założeń zużycia pełnych opakowań GKS (wzrost kosztu inkrementalnego o 188,54%, 59,17 PLN), minimalnej liczby jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie (wzrost kosztu inkrementalnego o 148,53%, 32,43 PLN), stosowania flutykazonu raz dziennie (wzrost kosztu inkrementalnego o 335,28%, 157,23 PLN) przyjęcia różnych prawdopodobieństw wystąpienia nawrotów w grupie MOM i FLU (spadek kosztu inkrementalnego o 294,72%, MOM terapia dominująca) oraz dłuższego horyzontu czasowego wynoszącego 5 lat (wzrost kosztu inkrementalnego o 1 066,35%, 144,38 PLN). Tak jak w przypadku oszacowań dotyczących populacji dorosłych, zmiana tych parametrów w analizie dotyczącej dzieci i młodzieży skutkuje wnioskiem, że MOM jest strategią droższą lecz bardziej efektywną w porównaniu do FLU.

Wnioskodawca przeprowadził również wielowymiarową analizę wrażliwości w której testował wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje znaczne zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz znaczne zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR) lub kosztu inkrementalnego. Szczegółowe wyniki znajdują się w AE wnioskodawcy (rozdz. 10.2, str. 68-70).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór komparatora oraz uzasadnienie - prawidłowe.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej zgodnie w rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca zidentyfikował dwa randomizowane badania kliniczne o niskiej jakości.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy, który uwzględnia możliwe pełny wpływ leczenia, wraz z nawrotami stanów zapalnych skóry.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Zarówno koszty jak i efekty szacowano w rocznym horyzoncie czasowym.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych (wielowymiarowa analiza wrażliwości).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Techniką analityczną wykorzystaną w analizie wnioskodawcy jest analiza użyteczności kosztów, która właściwa jest dla oceny technologii medycznych charakteryzujących się wyższą skutecznością w porównaniu do komparatora. Przyjęta technika analityczna wydaje się być zasadna, jednak należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność dowodów potwierdzających wyższość terapii mometazonem nad terapią flutykazonem (badania randomizowane o niskiej jakości).

W modelu w zakresie efektywności klinicznej uwzględniono wartości oszacowane na podstawie punktu końcowego „*odpowiedź na leczenie-poprawa ocenianej zmiany skórnej zaobserwowana przez pacjenta*”, który w publikacji do badania *De Villez 1998* został przedstawiony jako dodatkowy (w rozdziale dotyczącym satysfakcji pacjenta z leczenia). Jednocześnie nie uwzględniono głównych punktów końcowych w zakresie skuteczności leczenia: „*odpowiedź na leczenie-poprawa objawów zmian skórnych*” oraz „*całkowita kliniczna odpowiedź na leczenie*”, które oceniane były na podstawie zdefiniowanych kryteriów, niezależnych od subiektywnej oceny pacjenta.

Przyjęta w modelu AE wnioskodawcy długość cyklu (3 tyg.) jest zgodna z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniu *De Villez 1998*, stanowiącym podstawę AKL wnioskodawcy. W trakcie przeprowadzania oszacowań użyto korekty połowy cyklu.

Przyjęte w modelu AE wnioskodawcy założenie, iż pacjent, u którego zastosowano terapię mometazonem (MOM) lub flutykazonem (FLU) i uzyskuje poprawę leczonej zmiany, a następnie kontynuuje przyjmowanie słabych GKS nie wynika bezpośrednio z rekomendacji klinicznych. Należy jednak zwrócić uwagę iż mometazon należy do grupy silnych GKS, i w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie, ale jednocześnie niekompletne wyleczenie zmiany, jest możliwe postępowanie zgodne z powyższym założeniem. Przyjęcie takiego schematu postępowania dla wszystkich pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź należy uznać za konserwatywne.

W modelu AE wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku wystąpienia nawrotu choroby lub braku poprawy leczonej zmiany, do kosztów zostanie wliczona dodatkowa wizyta ambulatoryjna. Można założyć, iż część pacjentów z nawrotem choroby będzie posiadać zapas leku z poprzedniego cyklu leczenia, zwłaszcza iż wniosek refundacyjny dotyczy opakowania 50g. Zużycie leku jest zależne od czasu leczenia oraz wielkości zmian,

w związku z czym oszacowanie dokładnej liczebności tych pacjentów, jak i ilości posiadanego przez nich preparatu jest niemożliwe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W przedłożonej wraz z wnioskiem analizie ekonomicznej uwzględniono:

- koszty porównywanych interwencji;
- koszty innych leków stosowanych w populacji wnioskowanej;
- koszty wizyt ambulatoryjnych;
- skuteczność kliniczną porównywanych interwencji;
- wartości użyteczności stanów zdrowia.

Zdaniem analityków AOTMiT wartości wszystkich powyższych parametrów zostały oszacowane prawidłowo. Uwzględnione w AE wnioskodawcy koszty refundowanych GKS zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 25 lutego 2016 roku. W trakcie weryfikacji analiz zostało opublikowane Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. Ceny uwzględnionych leków nie uległy zmianie. W analizie podstawowej wykorzystano realne zużycie jednostek uwzględnionych leków. Koszt wizyty ambulatoryjnej został oszacowany w oparciu o wycenę świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”.

Wnioskodawca w podstawowym wariancie analizy przyjął jedną z najwyższych spośród odnalezionych wartości użyteczności dla stanów zdrowia w populacji dorosłych z publikacji *Pole 2009*, wyznaczony za pomocą metody EQ-5D. Wybór ten zależał przede wszystkim od spójności charakterystyk populacji, dla których wyznaczano użyteczności z populacją docelową analizy, a także zgodnością z populacją polską.

Skuteczność kliniczna MOM i FLU została oszacowana na podstawie badania *De Villez 1998*. Częstość nawrotu choroby po terapii GSK oraz użyteczność stanów zdrowia oszacowano na podstawie publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

W analizie wnioskodawcy, w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). W analizie wnioskodawcy stwierdzono, że walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja potwierdza powyższe wnioski.

Walidacja konwergencji

W analizie wnioskodawcy, w celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania mometazonu w postaci maści w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji, która oceniałaby mometazon w postaci maści w analizowanej populacji docelowej.

Walidacja zewnętrzna

W analizie wnioskodawcy stwierdzono, że walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność mometazonu w postaci maści w analizowanej populacji oraz roczny horyzont czasowy analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wnioskowanie

z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. **Komentarz Agencji**

W AE wnioskodawcy przedstawiono porównanie mometazonu z flutykazonem za pomocą analizy kosztów-użyteczności. Z uwagi na wykazaną w AKL wnioskodawcy różnicę w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatora, wybór techniki analitycznej uznano za poprawny. W AE wnioskodawcy wykazano, iż stosowanie wnioskowanej technologii w porównaniu do przyjętego komparatora, zarówno w populacji pacjentów dorosłych jak i u dzieci i młodzieży, w perspektywie NFZ jest skuteczniejsze lecz droższe, a w perspektywie wspólnej skuteczniejsze i tańsze.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla mometazonu. Podczas wyszukiwania Agencji również nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Momecutan, jak również rekomendacji refundacyjnych dla tej technologii, w których oceniano by opłacalność wnioskowanej terapii.

Podczas prowadzonej weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w przyjętych założeniach oraz wprowadzonych do modelu danych. Zdaniem analityków AOTMiT oceniona AE wnioskodawcy została wykonana prawidłowo.

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 wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez wnioskodawcę jest ocena konsekwencji finansowych dla budżetu płatnika publicznego (NFZ), podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Momecutan (mometazon) stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- pacjenta – ze względu na współpłacenie świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2017 do 31 grudnia 2018.

Kluczowe założenia

W AWB rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym produkt leczniczy Momecutan stosowany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne nie jest refundowany ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym produkt leczniczy Momecutan stosowany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne jest refundowany ze środków publicznych.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym. Oszacowania dla scenariuszy minimalnego i maksymalnego, różniących się liczebnością populacji docelowej, zostały przedstawione w ramach analizy wrażliwości. Założenia dot. oszacowania populacji w scenariuszach skrajnych zostały opisane w AWB wnioskodawcy w *rozdz.: 6.2 oraz 6.3.*

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie publikowanych przez NFZ danych dotyczących sprzedaży leków refundowanych za okres 01.2012 r. – 11.2015 r., danych sprzedażowych IMS Health Poland oraz opinii ekspertów. Na podstawie powyższych danych oszacowano, iż w scenariuszu „istniejącym” lek Momecutan w postaci maści jest stosowany u 54% populacji docelowej. Wnioskodawca założył, iż obliczone udziały w kolejnych latach nie ulegną zmianie, co uzasadniono następująco: „*Na etapie prac nad analizą wpływu na budżet nie były znane autorom przesłanki pozwalające przypuszczać, że rynek ulegnie znaczącym zmianom*”. W scenariuszu „nowym” założono, iż lek Momecutan przejmie 84% udziału w rynku w kolejnych latach refundacji, co ustalono na podstawie prognozy liczby sprzedanych opakowań mometazonu i flutykazonu w postaci maści.

Na podstawie badań włączonych do AKL, nie było możliwe oszacowanie zużycia GKS w trakcie maksymalnego okresu leczenia, tj. 21 dni, dlatego też wnioskodawca skalkulował liczbę zużytych jednostek (gram) na podstawie maksymalnej powierzchni ciała, na jaką można zastosować mometazon oraz liczby jednostek opuszki palca zalecanych do leczenia zmian chorobowych.

W ramach AWB wnioskodawca przeprowadził:

- Analizę wrażliwości, w której oceniano wpływ zmiany kluczowego parametru, tj. liczebności populacji, na wyniki analizy podstawowej;
- Dodatkowy wariant analizy, przeprowadzony w celu weryfikacji oraz potwierdzenia wiarygodności kalkulacji przeprowadzonych na liczebności populacji w ramach analizy podstawowej. Wnioskodawca oszacował wydatki budżetu w sposób, który umożliwił przedstawienie rzeczywistych opłat dokonywanych przez płatnika publicznego i pacjenta. W powyższym celu, wnioskodawca wykorzystał dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań produktów znajdujących się w grupie limitowej 56.0.;
- Dodatkową analizę wrażliwości, w ramach której przedstawiono sześć wariantów, gdzie oceniano wpływ zmiany następujących parametrów: minimalną oraz maksymalną liczbę wykorzystanych FTU, wskaźnik compliance wynoszący 100% przy zastosowaniu mometazonu, wprowadzenie odrębnej grupy limitowej, stosowanie komparatora (flutykazonu) raz dziennie oraz odsetek wystąpienia nawrotów. Wnioskodawca ocenił powyższe scenariusze na mało prawdopodobne, oprócz odsetka wystąpienia nawrotów, który określono jako najbardziej prawdopodobny w ramach AW.

W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie produkt leczniczy Momecutan (mometazon) nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskowane warunki objęcia refundacją wskazują na finansowanie przedmiotowej technologii lekowej w ramach wykazu refundowanych leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń przy odpłatności 50% w ramach grupy limitowej 56.0 *Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania*.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana, tj. u pacjentów dorosłych i dzieci powyżej 6. roku życia w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

Oszacowanie wielkości populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana, przeprowadzono na podstawie liczby osób korzystających z poradni dermatologicznych, do określenia której wykorzystano dane NFZ z lat 2013-2014. Do powyższych danych dopasowano trend liniowy i na jego podstawie otrzymano prognozę na lata 2015-2018. Liczbę pacjentów, u których występują stany zapalne skóry, tj. łuszczyca, atopowe zapalenie skóry (AZS), kontaktowe zapalenie skóry (KZS) z podrażnienia lub alergiczne zapalenie skóry, oszacowano na podstawie opinii eksperckiej oraz analizy NFZ dotyczącej częstości korzystania przez pacjentów z poradni specjalistycznych, ze szczególnym uwzględnieniem poradni, do których pacjent może udać się bez skierowania. Ustalono, iż powyższa grupa pacjentów stanowi około 25% chorych zgłaszających się do poradni dermatologicznej, z czego 50% stosuje miejscowo działające glikokortykosteroidy o dużej sile działania. Na podstawie liczby sprzedanych opakowań produktów w grupie limitowej 56.0, która jest zbliżona do oszacowanej powyżej liczebności populacji, wnioskodawca uznał, iż skalkulowane wartości są wiarygodne. Szczegółowe informacje dotyczące metodologii szacowania wielkości populacji znajdują się w AWB wnioskodawcy w *rozdz.6.2*.

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- Koszty mometazonu w postaci maści;
- Koszty pozostałych GKS (flutykazon w postaci maści, słabe GKS – hydrokortyzon, bardzo silne GKS – klobetazol);
- Koszty wizyt ambulatoryjnych.

Wnioskodawca podczas kalkulacji kosztów uwzględnił wyłącznie preparaty w postaci maści dla mometazonu i flutykazonu lub maści/kremu w przypadku pozostałych GKS stosowanych przy kontynuacji i niepowodzeniu leczenia. Nie uwzględniono GKS podawanych w postaci płynnej, gdyż charakteryzują się słabszą siłą działania.

Koszty mometazonu (Momecutan)

Koszty wnioskowanej technologii lekowej zostały oszacowane odrębnie dla scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. W przypadku scenariusza „istniejącego” cenę dla preparatu Momecutan ustalono na podstawie danych z Indeksu Leków Medycyny Praktycznej. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszty preparatu Momecutan – scenariusz "istniejący" (wg AWB wnioskodawcy)

Nazwa handlowa, substancja czynna, postać, dawka, opakowanie	Cena detaliczna (zł)	Kwota refundacji (zł)	Odpłatność pacjenta (zł)
Momecutan, furoinian mometazonu, 1mg/g, maść, 50g	29,90	0,00	29,90

Dla scenariusza „nowego” cenę preparatu Momecutan obliczono na podstawie ceny zbytu netto przekazanej przez wnioskodawcę. Oszacowania ceny hurtowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Kalkulacja ceny hurtowej leku Momecutan (wg AWB wnioskodawcy)

Nazwa handlowa, substancja czynna, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (zł)	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa (zł)
Momecutan, furoinian mometazonu, 1mg/g, maść, 50g			

Koszty pozostałych GKS

Koszt refundowanych GKS oszacowano na podstawie aktualnego na dzień składania wniosku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.* W momencie opracowywania AWA było już dostępne obwieszczenie z 25 kwietnia 2016 r. aktualne na dzień 1 maja 2016 r. Ceny leków uwzględnionych w niniejszym opracowaniu nie uległy zmianie. Szczegółowe koszty finansowanych leków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Charakterystyka refundowanych GKS oraz mometazonu w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej

Nazwa handlowa, postać, substancja czynna, dawka, opakowanie	Cena detaliczna (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (zł)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na 1 gram substancji (zł)	Wysokość dopłaty płatnika publicznego (zł)	Wysokość dopłaty płatnika publicznego w przeliczeniu na 1 gram substancji (zł)
Cutivate, propionian flutykazonu, krem, 0,5 mg/g, 15 g	11,14	6,74	50%	7,77	0,52	3,37	0,22
Cutivate, propionian flutykazonu, maść, 0,5 mg/g, 15 g					0,52		0,22
Hydrocortisonum AFP, hydrokortyzon, krem, 10 mg/g, 15 g	4,45	4,45	50%	2,23	0,15	2,22	0,15
Dermovate, propionian klobetazolu, krem, 0,5 mg/g, 25 g	11,86	11,23	50%	6,25	0,25	5,61	0,22
Dermovate, propionian klobetazolu, krem, 0,5 mg/g, 25 g					0,25		0,22

Nazwa handlowa, postać, substancja czynna, dawka, opakowanie	Cena detaliczna (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (zł)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na 1 gram substancji (zł)	Wysokość dopłaty płatnika publicznego (zł)	Wysokość dopłaty płatnika publicznego w przeliczeniu na 1 gram substancji (zł)
Momecutan, furoinian mometazonu, 1mg/g, maść, 50g							

Koszty wizyt ambulatoryjnych

W AWB wnioskodawcy przyjęto, iż wizyty w poradni dermatologicznej udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej będą rozliczane w ramach świadczenia „W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, które wyceniono na podstawie danych z „Informatora o umowach NFZ”. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Koszt wizyt ambulatoryjnych

Parametr	Rodzaj świadczenia	Wycena punktowa	Średnia ocena punktu* (zł)	Koszt świadczenia z perspektywy NFZ (zł)
Wizyta w poradni dermatologicznej	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	3,5	9,00	31,50

* Średnia cena punktu ze wszystkich oddziałów wojewódzkich NFZ na rok 2016 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii”

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Min. 293 899 Podst. 367 373 Max. 440 848	Min. 293 933 Podst. 367 416 Max. 440 900
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	199 656	199 679
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	300 535	309 776

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, uzyskanymi dla perspektywy NFZ, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan (mometazon) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,2 mln zł oraz ok. 1,1 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy pacjenta, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan (mometazon) wiązać się będzie ze spadkiem wydatków o ok. 4,5 mln zł oraz ok. 4,7 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – analiza podstawowa [zł]

Rodzaje kosztów [zł]	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Scenariusz istniejący						
Koszty mometazonu w postaci maści						
Koszty flutykazonu w postaci maści						

Rodzaje kosztów [zł]	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)	■	■	■	■	■	■
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)	■	■	■	■	■	■
Koszty wizyt ambulatoryjnych	■	■	■	■	■	■
Suma	16 431 090	16 433 455	16 435 387	18 735 684	18 738 381	18 740 585
Scenariusz nowy						
Koszty mometazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty flutykazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)	■	■	■	■	■	■
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)	■	■	■	■	■	■
Koszty wizyt ambulatoryjnych	■	■	■	■	■	■
Suma	-	17 594 001	17 485 929	-	14 221 199	14 025 942
Koszty inkrementalne						
Koszty mometazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty flutykazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)	■	■	■	■	■	■
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)	■	■	■	■	■	■
Koszty wizyt ambulatoryjnych	■	■	■	■	■	■
Suma	-	1 160 546	1 050 541	-	-4 517 182	-4 714 643

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowy wariant analizy, w celu weryfikacji oraz potwierdzenia wiarygodności kalkulacji przeprowadzonych w ramach analizy podstawowej, w której podstawą oszacowań była liczebność populacji korzystającej z poradni dermatologicznej. W wariantcie dodatkowym wydatki budżetu oszacowano na podstawie rzeczywistych opłat płatnika publicznego i pacjenta. W powyższej analizie wykorzystano dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań produktów znajdujących się w grupie limitowej „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania”.

Wyniki dla analizy podstawowej, przeprowadzonej na danych populacyjnych dotyczących liczby pacjentów korzystających z poradni dermatologicznej wg NFZ oraz dla dodatkowego wariantu analizy, opartego na danych sprzedażowych obejmujących grupę 56.0 wg informacji NFZ, są zbieżne. Koszty ponoszone na silne i bardzo silne GKS tj. mometazon, flutykazon oraz klobetazol z perspektywy NFZ są porównywalne, co przemawia za wiarygodnością przeprowadzonych oszacowań. Na podstawie powyższych wniosków stwierdzono, iż założenia przyjęte w analizie podstawowej są poprawne. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w rozdz. 7.2.2 AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy uzasadniając powyższe założenie proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Momecutan oraz zgodnością z Ustawą o refundacji i 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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały w rynku zostały oszacowane na podstawie danych sprzedażowych IMS Health Poland, danych NFZ w postaci komunikatów DGL oraz opinii ekspertów. Założono, iż w przypadku finansowania mometazonu, będzie odbierał udziały flutykazonowi, co oszacowano na podstawie prognozy liczby sprzedanych opakowań Momecutanu. Kalkulacja prognozy sprzedaży została udostępniona przez wnioskodawcę. Szczegółowe informacje znajdują się w AWB wnioskodawcy w rozdz. 6.4, str. 29-34.
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 przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.3 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2.3 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości przyjętych arbitralnych założeń oraz założeń, które mogłyby wpływać na wyniki analizy (dodatkowy wariant analizy).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy

- W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej.

- Wartość rozpowszechnienia w Polsce wyprysku ma szeroką rozpiętość wynoszącą od 12,8% (Dalgard 2015) do 38,0% (Sybilski 2015). Wartości maksymalne (38,0%) odnoszą się jednak do częstości występowania wyprysku na podstawie wywiadów (autodiagnozy) tzw. self reported egzema. Mając powyższe na uwadze, uwzględnienie powyższych danych obarczone byłoby dużym błędem.
- Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej w przypadku leczenia chorych z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne na podstawie danych populacyjnych nie jest możliwe, przede wszystkim ze względu na liczne ograniczenia: dużą rozpiętość oraz zróżnicowanie danych epidemiologicznych (rozbieżności te wynikać mogą m.in. ze zróżnicowanego obrazu klinicznego warunkującego trudności oraz błędy diagnostyczne), współwystępowania kilku jednostek chorobowych jednocześnie (np. u pacjentów z AZS często współwystępują inne choroby atopowe takie jak np. KZS), braku informacji dotyczących odsetka chorych ze zmianą leczonych miejscowymi glikokortykosteroidami w Polsce, możliwości stosowania miejscowych preparatów steroidowych różnej mocy w zależności od oceny zmiany, braku precyzyjnych danych dotyczących odsetka osób ze zmianą wymagającą zastosowania leczenia miejscowego GKS.
- Z uwagi na charakter analizowanych zdarzeń niepożądanych i ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii kosztów w analizie.

Ograniczenia AWB według analityków AOTMiT

Oszacowanie populacji docelowej zostało przeprowadzone na podstawie danych epidemiologicznych oraz populacyjnych dotyczących liczby pacjentów korzystających z poradni dermatologicznej (na podstawie Uchwały Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. oraz Uchwały Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.), co jest zgodne z oszacowaniami w ramach dodatkowego wariantu analizy przedstawiającego obliczenia na podstawie danych sprzedażowych obejmujących grupę 56.0 wg informacji NFZ (na podstawie komunikatów DGL od stycznia 2012 do listopada 2015 r.). Logarytmiczna linia trendu służąca do oszacowania liczebności pacjentów w ustalonym 2-letnim horyzoncie czasowym jest prawidłowo skonstruowana.

Założenia AWB wnioskodawcy są prawidłowo uzasadnione. Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych, w których uwzględniono minimalną oraz maksymalną liczebność populacji. Wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę wrażliwości testującą wartości parametrów opisane w rozdz. 6.1.1.

Zdaniem analityków AOTMiT zaproponowany sposób finansowania wnioskowanej technologii lekowej w ramach istniejącej grupy limitowej jest właściwy.

W trakcie oceny modelu AWB wnioskodawcy nie odnaleziono poważnych błędów, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach AWB przeprowadził analizę wariantów skrajnych przedstawiającą scenariusze maksymalny oraz minimalny. Testowanym parametrem, wpływającym na wysokość wydatków, była liczebność populacji (patrz rozdz. 6.1.2). W poniższej tabeli zostały przedstawione wydatki inkrementalne w ramach scenariusza minimalnego.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusz minimalny) [zł]

Rodzaje kosztów [zł]	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Scenariusz istniejący						
Koszty mometazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty flutykazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■

Rodzaje kosztów [zł]	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)						
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)						
Koszty wizyt ambulatoryjnych						
Suma	13 144 872	13 146 764	13 148 310	14 988 547	14 990 705	14 992 468
Scenariusz nowy						
Koszty mometazonu w postaci maści						
Koszty flutykazonu w postaci maści						
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)						
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)						
Koszty wizyt ambulatoryjnych						
Suma	-	14 075 201	13 988 743	-	11 376 959	11 220 753
Koszty inkrementalne						
Koszty mometazonu w postaci maści						
Koszty flutykazonu w postaci maści						
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)						
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)						
Koszty wizyt ambulatoryjnych						
Suma	-	928 437	840 433	-	-3 613 746	-3 771 715
Analiza podstawowa (koszty inkrementalne)						
Suma	-	1 160 546	1 050 541	-	-4 517 182	-4 714 643

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy uzyskanymi dla perspektywy NFZ w scenariuszu minimalnym, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan (mometazon) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 0,9 mln zł oraz ok. 0,8 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy pacjenta, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan (mometazon) wiązać się będzie ze spadkiem wydatków o ok. 3,6 mln zł oraz 3,8 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (scenariusz maksymalny) [zł]

Rodzaje kosztów [zł]	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Scenariusz istniejący						
Koszty mometazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty flutykazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)	■	■	■	■	■	■
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)	■	■	■	■	■	■
Koszty wizyt ambulatoryjnych	■	■	■	■	■	■
Suma	19 717 307	19 720 146	19 722 465	22 482 821	22 486 057	22 488 702
Scenariusz nowy						
Koszty mometazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty flutykazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)	■	■	■	■	■	■
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)	■	■	■	■	■	■
Koszty wizyt ambulatoryjnych	■	■	■	■	■	■
Suma	-	21 112 802	20 983 115	-	17 065 439	16 831 130
Koszty inkrementalne						
Koszty mometazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty flutykazonu w postaci maści	■	■	■	■	■	■
Koszty bardzo silnych GKS (klobetazol w postaci maści)	■	■	■	■	■	■
Koszty słabych GKS (hydrokortyzon w postaci kremu)	■	■	■	■	■	■
Koszty wizyt ambulatoryjnych	■	■	■	■	■	■
Suma	-	1 392 656	1 260 650	-	-5 420 618	-5 657 572

Rodzaje kosztów [zł]	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
<i>Analiza podstawowa (koszty inkrementalne)</i>						
Suma	-	1 160 546	1 050 541	-	-4 517 182	-4 714 643

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy uzyskanymi dla perspektywy NFZ w scenariuszu maksymalnym, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan (mometazon) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,4 mln zł oraz ok. 1,3 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

Z perspektywy pacjenta, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan (mometazon) wiązać się będzie ze spadkiem wydatków o ok. 5,4 mln zł oraz ok. 5,7 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

- *Dodatkowa analiza wrażliwości*

Oszacowania przeprowadzone przez wnioskodawcę dla wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości wykazały, iż finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego oraz oszczędnościami dla pacjenta, analogicznie do wyników analizy podstawowej.

Najwyższe wartości stwierdzono dla wyników dotyczących maksymalnej liczby jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego na jedno podanie, zarówno z perspektywy NFZ – wydatki wynoszące ok. 4,4 mln zł, oraz z perspektywy pacjenta – oszczędności wynoszące ok. 6,2 mln zł. Najniższe wartości odnotowano przy przyjęciu różnych prawdopodobieństw wystąpienia nawrotów w grupie MOM i FLU z perspektywy NFZ – w pierwszym roku refundacji wydatki wyniosły ok. 54 tys. zł, natomiast w drugim roku oszczędności wynoszące ok. 134 tys. zł.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

W opinii analityków AOTMiT, załączona do przedmiotowego wniosku refundacyjnego AWB została wykonana prawidłowo. Wnioskodawca przedstawił uzasadnienia dla przyjętych w ramach obliczeń wartości poszczególnych parametrów. Większość z nich została oszacowana na podstawie odnalezionych publikacji źródłowych, m.in.: opracowań naukowych, danych epidemiologicznych, danych GUS, Uchwał Rady NFZ, Komunikatów DGL oraz Obwieszczeń MZ.

Wnioskodawca w AWB przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia i finansowania preparatu Momecutan stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

Wyniki analizy wskazują, iż objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej będzie wiązało się z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorców, co wynika z poziomu odpłatności wynoszącego 50% wysokości limitu finansowania. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy pacjenta koszt 1 grama mometazonu będzie niższy od kosztu 1 grama flutykazonu.

W trakcie oceny modelu AWB wnioskodawcy nie odnaleziono poważnych błędów, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie z analizy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował *mechanizm w postaci wprowadzenia pierwszego odpowiednika do grupy limitowej „1035.0 Rituximabum”, którego wprowadzenie uwolniłoby środki publiczne w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji leku Momecutan*. Aktualnie na wykazie leków refundowanych stosowanych w programach lekowych w grupie 1035.0 znajdują się dwa produkty:

- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.a 10 ml;
- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.a 50 ml.

Założenie wnioskodawcy oparto na mechanizmie określonym w Ustawie refundacyjnej w art. 13 pkt. 6, zgodnie z którym: *urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* oraz fakcie, iż ww. leki są finansowane ze środków publicznych w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – program lekowy. Zgodnie informacją przedstawioną w przedłożonej AR, z uwagi na wygaśnięcie praw ochrony patentowej dla preparatu MabThera, refundacja odpowiednika dla powyższego leku rozpoczęłaby się w marcu 2017 r.

AR przeprowadzono w horyzoncie czasowym tożsamym z tym przyjętym w ramach AWB. W analizie wykorzystano liczbę zrefundowanych opakowań rytuksymabu w okresie od stycznia do listopada 2015 r. na podstawie danych NFZ i przeliczono ją proporcjonalnie na okres roczny, zakładając iż roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy. Przyjęto, że w pierwszym roku odpowiednik przejmie 5% udziałów z uwzględnieniem zakładanego terminu wprowadzenia refundacji, natomiast w drugim roku 10%.

Wnioskodawca oszacował, iż przedstawiony w analizie racjonalizacyjnej mechanizm, w którym do grupy limitowej 1035.0 zostanie wprowadzony pierwszy odpowiednik, prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości ok. 22 mln PLN, które znacząco przewyższają oszacowane maksymalne wydatki inkrementalne wynikające z refundacji leku Momecutan wykazane w AWB wynoszące w kolejnych latach refundacji ok. 4,4 mln zł oraz 4,3 mln zł.

Tabela 35. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Parametr	Scenariusz „istniejący” (zł)		Scenariusz „nowy” (zł)	
	2017	2018	2017	2018
Całkowite koszty na refundację leku MabThera	188 377 585	188 377 585	175 807 750	173 444 501
Całkowite koszty na refundację pierwszego odpowiednika	0	0	1 688 035	4 051 285
Łącznie porównywane scenariusze	376 755 170		354 991 571	
Inkrementalne wydatki (+)/ oszczędności (-)	-		- 21 763 598	

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Momecutanu (mometazon) we wskazaniu leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne 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 01.06.2016 przy zastosowaniu słów kluczowych: mometasone, Momectan. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla tego preparatu we wnioskowanym wskazaniu. W analizach wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo informacje na temat decyzji refundacyjnych, z których wynika, że produkt leczniczy Momecutan jest w całości lub częściowo refundowany w: Niemczech, Austrii, Danii, Szwajcarii, Finlandii, Australii i Nowej Zelandii. Informacje te jednak nie pokrywają się z danymi umieszczonymi we wniosku refundacyjnym, wg których produkt leczniczy Momecutan jest refundowany wyłącznie w Niemczech.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. 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	dopłata pacjenta do ceny detalicznej: 5 EUR (21,99 zł)	nie dotyczy	brak
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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Momecutan jest finansowany w 1 kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych): w Niemczech. Dopłata pacjenta do detalicznej ceny leku wynosi 5 EUR. Nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 37. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
<p>Dr hab. N. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p><i>Mometasoni furoas</i> jest od dawna znanym i sprawdzonym glikokortykosteroidem stosowanym zewnętrznie w wielu chorobach skóry w tym łuszczycy, atopowym zapaleniu skóry, kontaktowym zapaleniu skóry. Lekarze chętnie stosują go także w leczeniu wszelkich stanów zapalnych przebiegających ze świądem. Zastosowany na skórę wykazuje działanie antymityotyczne, przeciwświądowe, przeciwzapalne oraz zwężające naczynia krwionośne. Glikokortykosteroidy stosowane zewnętrznie są niezbędne w terapii wielu chorób skóry, a co ważne powinny one być w miarę bezpieczne. <i>Mometasoni furoas</i> należy do leków o dużym profilu bezpieczeństwa. Skutki uboczne obserwowane po miejscowo stosowanym preparacie nie odbiegają lub są niższe w porównaniu z innymi steroidami o podobnej sile działania. Dzięki specyficznej budowie jego cząsteczki nie wywołuje także reakcji krzyżowych, co pozwala na zastosowanie u pacjentów ze stwierdzoną alergią na miejscowe glikokortykosteroidy.</p>	<p>Nie znam żadnych przyczyn, ani argumentów, które uzasadniałyby brak finansowania <i>momecutanu</i> ze środków publicznych.</p>	<p>W oparciu o własne doświadczenia uważam, że korzyści wynikające z możliwości zastosowania mometazonu w podanych na początku formularza wskazaniach stanowią istotny powód do akceptacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. W pełni popieram finansowanie ze środków publicznych <i>Momecutanu</i> (<i>Mometasoni furoas</i>), maść, 1 mg/g, 50 g.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Momecutan (furoinian mometazonu) 1 mg/g, maść, 50 g, kod EAN: 5909991137441;

we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne, został przekazany do Agencji dnia 06.04.2016 r., pismem znak PLR.4600.584.1.2016.DD, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345). Lek ten nie stanowił dotąd przedmiotu prac Agencji w analizowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) 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 – złuszczałymi 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 rozróżnia się kilka postaci łuszczycy: łuszczyca zwykła (plackowata), łuszczyca krostkowa, łuszczyca stawów oraz łuszczyca paznokci. Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). W Polsce szacuje się, że łuszczyca występuje u około 2% populacji. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. Główne zjawiska obserwowane w AZS to skłonność do rozwoju IgE-zależnej alergizacji na populacyjne alergeny pokarmowe i powietrzno-pochodne, nierównowaga pomiędzy limfocytami pomocniczymi linii Th1 i Th2 oraz uwarunkowany genetycznie defekt bariery naskórkowej. Rozpoznanie AZS ustala się na podstawie przewlekłego i nawrotowego charakteru zmian skórnych, które ocenia się wg tzw. kryteriów większych (kryteria Hanifina i Rajka): świąd, typowa lokalizacja (okolicie zgięciowe w populacji dorosłych, twarz oraz powierzchnie wyprostne w populacji pediatrycznej), przewlekły oraz nawrotowy przebieg, dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy. AZS najczęściej przybiera postać łagodną, dzięki czemu może być skutecznie leczone emolientami i standardową terapią miejscową, gdyż podstawą terapii jest zachowanie odpowiedniego nawilżenia i natłuszczenia skóry. Występowanie AZS w populacji pediatrycznej szacuje się na 10-30%, natomiast u pacjentów dorosłych na 1-3%. AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. U 40%-60% dzieci objawy zanikają przed 5 r.ż. U ok. 50% dzieci z wypryskiem rozwija się alergiczny nieżyt nosa lub astma. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych.

Kontaktowe zapalenie skóry (KZS, wyprysk kontaktowy) jest miejscową skórną reakcją nadwrażliwości w wyniku bezpośredniego kontaktu z alergenem bądź czynnikiem drażniącym, cechujące się powierzchownymi zmianami zapalnymi na skórze. Wyróżnia się KZS: alergiczne, z podrażnienia, zawodowe, fotoalergiczne lub fototoksyczne. Leczenie KZS polega na wyeliminowaniu kontaktu z alergenem lub czynnikiem drażniącym. W populacji ogólnej występuje u 4-5% osób po kontakcie z niklem, u 1-3% po kontakcie ze składnikami kosmetyków. Około 90% zawodowych chorób skóry wynika z KZS z podrażnienia. U 30%-50% chorych zapalenie skóry znacznie się zmniejsza lub ustępuje całkowicie po zakończeniu ekspozycji na alergen lub czynnik drażniący. Przewlekłe zapalenie oraz zmiany na rękach mają gorsze rokowanie. W zawodowym KZS odsetek całkowitego wyleczenia jest niski i wynosi ok. 25% chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Przyjętym w analizach wnioskodawcy komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest flutykazon (podawany w postaci maści), który znajduje się w grupie preparatów o takiej samej sile działania co mometazon. Jednocześnie wskazana substancja, podawana w postaci maści, widnieje na liście leków refundowanych

w Polsce. W ocenie analityków Agencji wybór komparatora przez wnioskodawcę oraz uzasadnienie są prawidłowe.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące dwa badania RCT:

- *De Villez 1998*, stanowiące wielośrodkową próbę kliniczną bezpośrednio porównującą mometazon aplikowany raz dziennie z flutykazonem podawanym 2 razy dziennie w leczeniu zmian skórnych u pacjentów z łuszczycą. Obie interwencje aplikowane były na zmiany skórne w postaci maści;
- *Pei 2001*, w którym analizowano efektywność kliniczną mometazonu w porównaniu z flutykazonem w leczeniu zmian skórnych u pacjentów pediatrycznych z atopowym zapaleniem skóry. Obie interwencje podawane były raz dziennie.

W zakresie skuteczności w badaniu De Villez 1998 udowodniono, że zarówno pod względem procentowej zmiany stanu skóry (66,7% poprawy w grupie MOM vs. 56,2% poprawy w grupie FLU) jak i samooceny pacjentów przewagę ma terapia mometazonem. Z kolei w badaniu Pei 2001 istotnie statystycznie wyniki osiągnięto w kwestii poprawy stopnia ciężkości zmian skórnych (spadek liczby punktów w pierwszym i drugim tygodniu leczenia MOM). Interpretując podane w AWA wyniki analizy skuteczności należy zauważyć, że opiera się ona na randomizowanych badaniach klinicznych o niskiej jakości: w przypadku badania *Pei 2001* to 3/5 pkt., natomiast *De Villez 1998* to 2/5 pkt. w skali JADAD. Ponadto wskazane badania zostały przeprowadzone wśród pacjentów z łuszczycą oraz wśród dzieci z atopowym zapaleniem skóry, co stanowi tylko część populacji wnioskowanej. W związku z tym wnioskowanie o jednoznacznej wyższości terapii mometazonem względem flutykazonu na podstawie przedstawionych w AKL dowodów (o niskiej jakości metodologicznej) powinno być ograniczone.

Analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w rodzaju i częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach. Zgodnie z wynikami badania De Villez 1998 najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w trakcie leczenia był łagodny lub umiarkowany ból głowy. Zdarzenia niepożądane możliwe lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem dotyczyły łagodnego lub umiarkowanego kłucia w skórze, swędzenia i pieczenia skóry. Ponadto w obu grupach odnotowano przypadki atrofii objawiającej się teleangiektazją i jaśnieniem skóry (MOM) oraz utratą normalnego wyglądu skóry (FLU).

Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami może wpływać na wzrost i rozwój dzieci. Produktu leczniczego Momecutan nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego

W kontekście powyższych rozważań można stwierdzić, że mometazon charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną w zakresie poprawy stanu zmian skórnych związanych z jednostkami chorobowymi takimi jak: łuszczycą i atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie jest preparatem powodującym działania niepożądane o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Ponadto dwa włączone do AKL badania (niska jakość) wskazują na jego wyższą skuteczność w porównaniu do wybranego komparatora tj. flutykazonu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności leczenia mometazonem (*Momecutan*, maść, 1 mg/g, 50 g) stosowanym w wnioskowanym wskazaniu. Zastosowano technikę analityczną: analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA). Przyjęto roczny horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mometazonu w miejsce flutykazonu w populacji dorosłych jest w perspektywie NFZ skuteczniejsze lecz droższe, natomiast w perspektywie wspólnej skuteczniejsze i tańsze. Oszacowany ICUR dla porównania mometazon vs flutykazon wyniósł 182,24 zł w perspektywie NFZ. Stosowanie mometazonu w miejsce flutykazonu w populacji pediatrycznej jest w perspektywie NFZ droższe lecz skuteczniejsze, natomiast w perspektywie wspólnej tańsze i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania mometazon vs flutykazon wyniósł 83,30 zł w perspektywie NFZ.

Przeprowadzona dla populacji dorosłych analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników analizy podstawowej. W przypadku testowania większości parametrów terapia mometazonem pozostaje bardziej efektywna lecz droższa w perspektywie NFZ oraz skuteczniejsza i tańsza w perspektywie wspólnej. Biorąc pod uwagę perspektywę NFZ największy wpływ na wynik miała zmiana alternatywnych wartości użyteczności (wzrost współczynnika ICUR o 2 537,50%, 4 806,62 PLN), stosowania flutykazonu raz dziennie (wzrost współczynnika ICUR o 247,48%, 633,26 PLN) oraz przyjęcia różnych prawdopodobieństw wystąpienia nawrotów w grupie MOM i FLU (MOM terapia dominująca nad FLU). Najniższą wartości ICUR uzyskano podczas testowania parametru: maksymalna liczba jednostek FTU potrzebnych do leczenia miejscowego (-81,02%, 34,59 PLN)

Analiza wrażliwości dla populacji pediatrycznej wskazuje na stabilność wyników analizy podstawowej. W przypadku testowania większości parametrów terapia mometazonem pozostaje bardziej efektywna lecz droższa w perspektywie NFZ oraz skuteczniejsza i tańsza w perspektywie wspólnej. Biorąc pod uwagę perspektywę NFZ największy wpływ na wynik miała zmiana wartości użyteczności (wzrost współczynnika ICUR o 146,32%, 205,19 PLN), stosowania flutykazonu raz dziennie (wzrost współczynnika ICUR o 81,37%, 151,09 PLN) oraz przyjęcia różnych prawdopodobieństw wystąpienia nawrotów w grupie MOM i FLU (MOM terapia dominująca nad FLU)

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2017-2018.

W podstawowym wariantcie analizy, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,2 mln zł w pierwszym roku oraz o ok. 1,1 mln zł w drugim roku finansowania.

W scenariuszu minimalnym, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan (*mometazon*) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 0,9 mln zł oraz ok. 0,8 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

W scenariuszu maksymalnym, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Momecutan (*mometazon*) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,4 mln zł oraz ok. 1,3 mln zł dla kolejnych lat przyjętego horyzontu czasowego.

Oszacowania przeprowadzone w ramach dodatkowej analizy wrażliwości wykazały, iż finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego oraz oszczędnościami dla pacjenta, analogicznie do wyników analizy podstawowej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Momecutan (*mometazon*) we wskazaniu leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
De Villez 1998	De Villez RL: Efficacy and safety of mometasone furoate 0.1% once daily versus fluticasone propionate 0.005% twice daily in the management of psoriasis. <i>Adv Ther</i> 1998, 15: 92-97.
Katz 1989	Katz HI, Prawer SE, Watson MJ, Scull TA, Peets EA: Mometasone furoate Ointment 0.1% vs. hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis. <i>Int J Dermatol</i> 1989, 28: 342-344.
Lebwohl 1993	Lebwohl M, Peets E, Chen V: Limited application of mometasone furoate on the face and intertriginous areas: Analysis of safety and efficacy. <i>Int J Dermatol</i> 1993, 32: 830-831.
Marches 1994	Marchesi E, Rozzoni M, Pini P, Cainelli T: Comparative study of mometasone furoate and betamethasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis. <i>G Ital Dermatol Venereol</i> 1994, 129: IX-XII.
Molin 2013	Molin S, Abeck D. Mometasone Furoate: A Well-Established Topical Corticosteroid now with Improved Galenic Formulations. <i>J Clin Exp Dermatol Res</i> 2013, 4:3.
Peharda 2000	Peharda V. Comparison of mometasone furoate 0.1% ointment and betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. <i>Acta Dermatovenerol Croat</i> 2000, 8: 223-226.
Pei 2001	Pei AYS, Chan HHL, Ho KM: The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. <i>Pediatr Dermatol</i> 2001, 18: 343-348.
Prakash 1998	Prakash A. Topical Mometasone. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in the Treatment of Dermatological Disorders. <i>Drugs</i> 1998 Jan; 55 (1): 145-163.
Rani 2007	Rani Z, Kazmi AH, Sheikh RA, Rashid A, Waseem J, Raza A: Efficacy, safety and tolerability of mometasone fuorate 0.1% ointment in chronic eczema. <i>J Pak Assoc Dermatol</i> 2007, 17: 21-27.
Svensson 1992	Svensson A, Reidhav I, Gisslen H, Nordin P, Gios I: A comparative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with Psoriasis vulgaris. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> 1992, 52: 390-396.
Tiplica 2009	Tiplica G-S, Salavastru CM: Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2009, 23: 905-912
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NCBI 2012	National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, Pubmed, Ring J., et al., Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I, <i>JEADV</i> 2012, 26, 1045-1060 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2280505 [02.06.2016]
NGC 2012	National Guideline Clearinghouse http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38575&search=psoriasis [02.06.2016]
NICE 2007	National Institute for Health and Care Excellence http://pathways.nice.org.uk/pathways/eczema#path=view%3A/pathways/eczema/treating-atopic-eczema-in-children-aged-12-and-under.xml&content=view-node%3Anodes-topical-corticosteroids [02.06.2016]
NICE 2012	National Institute for Health and Care Excellence http://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis/topical-therapy-for-psoriasis [02.06.2016]
PTA/PTD 2015	Polskie Towarzystwo Alergologiczne, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Nowicki R. et al., Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, <i>Postępy Dermatologii i Alergologii</i> 2015; XXXII (4): 239–249 http://www.termedia.pl/f/f/472b697465932d0721b18bf566cf16cc.pdf [02.06.2016]
PTD 2012	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, Szepietowski J. et al., Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego, <i>Przeegl Dermatol</i> 2012, 99, 83–96 http://www.termedia.pl/Leczenie-luszczycy-zwyczajnej-rekomendacje-ekspertow-Polskiego-Towarzystwa-r-nDermatologicznego-Czesc-I-luszczycza-lagodna-luszczycza-wieku-dzieciecego.56,18516,1,0.html [02.06.2016]
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Quick Reference Guide http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg121.pdf [02.06.2016]

SIGN 2011	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of atopic eczema in primary care. Quick Reference Guide http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg125.pdf [02.06.2016]
Trip DataBase 2009	Trip DataBase, Bourke J. et al., Guidelines for the management of contact dermatitis: an update, BJD British Journal of Dermatology, 2009,160:946–954 http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=48&itemtype=document [02.06.2016]
Pozostałe publikacje	
ChPL Momecutan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Momecutan (05.2015)
Fala 2011	Salomon J., Szepietowski J., Atopowe zapalenie skóry. W: Fala A., Alergia, choroby alergiczne, astma, tom II, Wyd. I, Kraków: WMP; 2011:301-313.
Szczeklik 2014	Gajewski A., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
Burgdorf 2010	Burgdorf W., Plewig G., Wolff H., Landthaler M., Braun-Falco. Dermatologia., Tom I, Wyd. II, Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2010.
Jabłońska 2005	Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową, Wyd. I, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005.
Wielowieyska-Szybińska 2012	Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. Post Dermatol Alergol 2012; XXIX, 2: 123–127.
Łuczowska 2005	Łuczowska M., Żaba R., Łuszczycyca, Przew Lek 2005, 7: 38-49
Gliński 2010	Gliński W. (red.) Braun-Falco. Dermatologia, Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, str. 526-533
Chomiczewska 2008	Chomiczewska D., Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B., Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, część I. Epidemiologia, Etiopatogeneza i Obraz kliniczny, Medycyna Pracy, 2008;59 (5), s.409-419.

13. Załączniki

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Momecutan (1 mg/g, maść) stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, [REDACTED] 2016 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Momecutan (1 mg/g, maść) stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami [REDACTED] 2016 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Momecutan (1 mg/g, maść) stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, [REDACTED] 2016 r.
- Analiza wpływu na budżet dla leku (1 mg/g, maść) stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, [REDACTED], 2016 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Momecutan (1 mg/g, maść) stosowanego w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, [REDACTED], 2016 r.
- Mometazon (Momecutan, maść, 1 mg/g) w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami – uzupełnienie do raportu HTA w odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.584.2.2016.DD