

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2016

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34,

kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę LEO Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

LEO Pharma Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

tel.: (+48) 22 244 18 40, fax: (+48) 22 244 18 41

<http://www.leo-pharma.com>

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Cytowanie:

[REDAKTOWANE] Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Analiza problem decyzyjnego. Warszawa 2016

SPIS TREŚCI

Spis treści	5
Skróty i akronimy	7
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę	10
2.1.2 Klasyfikacja.....	12
2.1.3 Obraz kliniczny	13
2.1.4 Przebieg naturalny i rokowanie	14
2.1.5 Diagnostyka.....	15
2.1.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	16
2.1.6.1 Zapadalność.....	16
2.1.6.2 Chorobowość na świecie	17
2.1.6.3 Chorobowość w Polsce	21
2.1.6.4 Obciążenie chorobą.....	22
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	23
2.1.7.1 Opcje terapeutyczne aktualnie refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu	25
2.1.7.2 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	25
2.2 Wybór populacji docelowej.....	34
3 Interwencja - kalcypotriol/dipropionian betametazonu w postaci piany (ENSTILAR)	35
3.1 Charakterystyka interwencji.....	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	36
3.1.2 Mechanizm działania.....	36
3.1.3 Zarejestrowane wskazania.....	36
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania	36
3.1.5 Przeciwwskazania	36

3.1.6	Działania niepożądane.....	37
3.1.7	Monitorowanie stosowania technologii.....	38
3.1.8	Wstępnie zidentyfikowane badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Enstilar®.....	38
3.2	Status refundacyjny w Polsce.....	41
3.2.1	Wnioskowane warunki refundacji dla terapii łączonej kalcyptriolem i betametazonem w postaci piany (Enstilar®).....	41
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	41
3.2.3	Rekomendacje refundacyjne	43
3.2.3.1	Wcześniejsze oceny AOTMiT.....	43
3.2.3.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych innych agencji HTA	49
3.2.4	Refundowane technologie medyczne	50
4	Komparatory	56
4.1	Kalcyptriol/dipropionian betametazonu	58
4.2	Analogi witaminy D3	61
4.3	Kortykosteroid o silnym działaniu.....	62
5	Efekty zdrowotne.....	64
6	Podsumowanie.....	66
	Spis tabel.....	68
	Spis rycin	69
	Piśmiennictwo	70

SKRÓTY I AKRONIMY

ACE	konwertaza angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMD	terapia betametazonem
BSA	powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe (ang. <i>body surface area</i>)
CAL	terapia kalcypotriolem
CAL/BMD	terapia kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem
CHF	frank szwajcarski (łac. <i>confœderatio helvetica franc</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DLQI	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. <i>dermatology life quality index</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HLA	antygeny zgodności tkankowej (ang. <i>human leukocyte antigen</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IGA	ocena stopnia nasilenia łuszczycy przez badacza (ang. <i>Investigator's Global Assessment</i>)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PASI	wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian (ang. <i>psoriasis area and severity index</i>)
PGA	ocena stopnia nasilenia łuszczycy przez badacza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)
qd	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

TNF- α	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor α</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USD	dolar amerykański (ang. <i>united states dollar</i>)
UV	ultrafiolet (ang. <i>ultraviolet</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania preparatu łączącego kalcypotriol i betametazon w postaci piany (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICOS^{*}:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- typ badań (S).

^{*} PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. *population, intervention, comparison, outcome, studies*).

2 PROBLEM ZDROWOTNY

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Łuszczyca jest chorobą skóry charakteryzującą się grubymi, czerwonymi, łuszczącymi się zmianami, czasem z towarzyszącym świądem. Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10¹ łuszczyca przypisany jest kod L40, natomiast łuszczyca pospolitej (pieniążkowej, plackowatej) przypisany jest kod L40.0.

Istnieje wiele rodzajów łuszczycy. Jej formy różnią się przede wszystkim: wyglądem, rodzajem łuski, miejscem występowania i intensywnością. Obecnie coraz częściej łuszczyce dzieli się na dwa ogólne typy: łuszczycę zwyczajną i łuszczycę krostkową.²

Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwyczajna (zwana także plackowatą), występująca w ok. 80% przypadków.³ W przebiegu łuszczycy zwyczajnej wykłady występują zazwyczaj nad wystającymi punktami kostnymi (łokcie, kolana, ręce, okolica krzyżowa) oraz na skórze owłosionej głowy. Szacuje się, że łuszczyca owłosionej skóry głowy pojawia się u 80% przypadków zachorowań na łuszczycę zwyczajną.⁴

2.1.1 Etiologia i patogenezą

Dokładna przyczyna łuszczycy pozostaje nieznana. Na rozwój zmian chorobowych może wpływać szereg czynników wewnątrzustrojowych, jak również pochodzenia egzogenego. Wśród nich na szczególne podkreślenie zasługują: podłoże genetyczne, infekcje, leki, sposób odżywiania, urazy mechaniczne i stresy psychiczne. Endogenne i egzogenne czynniki predysponujące do wystąpienia choroby przedstawiono w Tab. 1.

Na podłoże genetyczne łuszczycy składa się współdziałanie wielu odrębnych genów podatności na chorobę, ponadto nie ma jednego prostego mechanizmu dziedziczenia. Łuszczyca jest najprawdopodobniej poligenopatią, dziedziczoną w sposób autosomalny dominujący, z niekompletną penetracją genu. Najwcześniej zdefiniowanym czynnikiem łączonym z występowaniem choroby jest układ antygenów zgodności tkankowej HLA, którego geny zlokalizowane są m.in. na krótkim ramieniu chromosomu 6. Stwierdzono, że u pacjentów z łuszczycą częściej występują niektóre fenotypy układu HLA, m.in. fenotyp HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, a zwłaszcza HLA-Cw6, którego gen zlokalizowano w *loci* nazwanym PSORS 1 (*psoriasis susceptibility locus*). PSOR 1 najsilniej predysponuje do zachorowania na łuszczycę.

Klasycznie wyróżnia się 2 typy genetyczne łuszczycy:

- 1) typ I (młodzieńczy) – ujawniający się zwykle przed 30. rokiem życia. Charakteryzuje się częstym występowaniem choroby wśród członków rodziny i ciężkim przebiegiem z licznymi nawrotami oraz obecnością antygenu HLA-Cw6 w 80%

przypadków. Typ ten stanowi ok. 75% wszystkich przypadków zachorowań na łuszczycę zwyczajną.

- 2) typ II (dorosłych) - ujawniający się po 40. roku życia, ze szczytem zachorowania w 60. roku życia. Rzadziej stwierdza się łuszczycę u innych członków rodziny, przebieg choroby jest łagodniejszy, a antygen Cw6 występuje znacznie rzadziej. Typ ten stanowi ok. 25% przypadków zachorowań na łuszczycę zwyczajną.^{5,6}

Tab. 1. Przykłady czynników predysponujących do wystąpienia łuszczycy.⁶

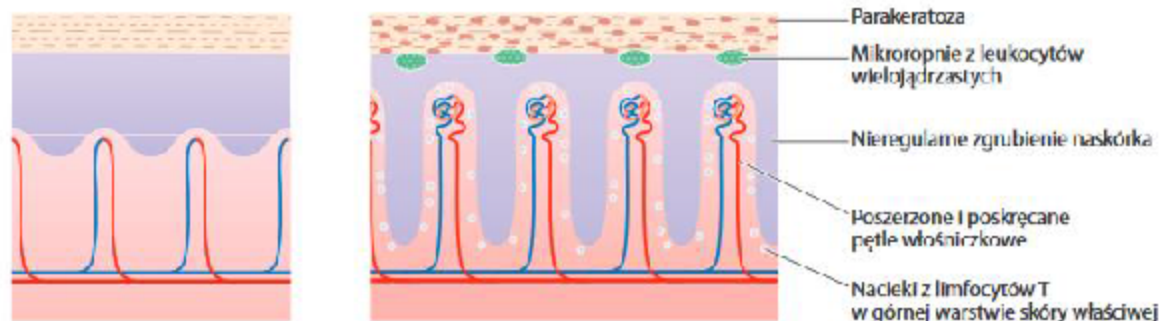
Rodzaj czynników	Przykłady
Czynniki endogenne	<ul style="list-style-type: none"> • infekcje (antygeny bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze); • leki (pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, β-blokery, inhibitory ACE, rzadko: niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancje biologicznie czynne - interferony czy interleukiny); • czynniki psychogenne (stres psychiczny); • czynniki endokrynne (hipokalcemia, wahania hormonalne w okresie ciąży lub menopauzy); • dieta, alkohol, papierosy;
Czynniki egzogenne	<ul style="list-style-type: none"> • szeroko pojęty uraz zdrowej czy zmienionej już skóry (określany mianem objawu Koebnera); • czynniki fizyczne (promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, zabiegi chirurgiczne, iniekcje, oparzenia, leczenie akupunkturą); • czynniki chemiczne (oparzenia chemiczne, ekspozycja na substancje toksyczne, podrażnienia preparatami zewnętrznymi stosowanymi w terapii); • dermatozy zapalne (ospa wietrzna, półpasiec, trądzik różowaty, odczyny powstałe w wyniku testów skórnych czy płatkowych);

Istotą procesu chorobowego w łuszczycy jest nadmierna liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. W obrębie skóry właściwej następuje nagromadzenie dużej liczby komórek zapalnych linii białokrwinkowej (limfocyty, monocyty, granulocyty), które aktywnie penetrują do naskórka. Ocenia się, iż u osoby chorej, u której zmiany łuszczycowe obejmują 20% powierzchni ciała, liczba limfocytów T w blaszkach łuszczycowych 3-krotnie przewyższa liczbę limfocytów krążących we krwi. Limfocyty pomocnicze CD4+(Th) dominują w skórze właściwej, natomiast limfocyty cytotoksyczne CD8+(Tc), co jest swoistą cechą łuszczycy, gromadzą się głównie w naskórku.^{5,6}

Obraz histopatologiczny wycinka ze zmian łuszczycowych jest charakterystyczny (Ryc. 1). Stwierdza się obecność parakeratotycznej warstwy rogowej (zawierającej resztki jąder komórkowych), a w jej obrębie ogniskową akumulację granulocytów obojętno-chłonnych (tzw. mikroropnie Munro), brak warstwy ziarnistej, pogrubienie warstwy

kolczastej oraz zwiększoną liczbę podziałów w obrębie warstwy podstawnej naskórka.^{5,6}

Ryc. 1. Histologia łuszczycy (po prawej) w porównaniu ze zdrową skórą (po lewej).⁷



2.1.2 Klasyfikacja

Klinicznie wyróżniamy 4 podstawowe typy łuszczycy:

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

Duża różnorodność zmian skórnych (ich wielkość, kształt i lokalizacja) pozwoliła na wydzielenie kilku podtypów każdego z wyżej wymienionych typów klinicznych łuszczycy.⁶

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 wśród kategorii ogólnej Łuszczycy (L40) wyróżnia się:

L40.0 Łuszczycę pospolitą (łuszczycyca pieniążkowata, łuszczycyca plackowata)

L40.1 Łuszczycę krostkową uogólnioną (łiszajec opryszczkowaty, choroba von Zumbursha)

L40.2 Zapalenie ciągłe krostkowe kończyn

L40.3 Łuszczycę krostkową dłoni i podeszew

L40.4 Łuszczycę grudkową

L40.5 Łuszczycę stawową (M07.0–M07.3, M09.0)

L40.8 Inne postacie łuszczycy (łuszczycyca zgięciowa)

L40.9 Łuszczycę, nieokreśloną

2.1.3 Obraz kliniczny

Wykwitem pierwotnym w łuszczycy zwyczajnej jest drobna grudka, która rozszerzając się obwodowo, tworzy rumieniowo-złuszczającą blaszkę łuszczycową, pokrytą różnej grubości warstwą srebrzystej łuski (*plaques psoriasis*). W typowym obrazie zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan i wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolicy krzyżowej. Łuszczyca może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała.

W przypadku łuszczycy zwyczajnej ze względu na morfologię zmian skórnych wyróżnia się następujące podtypy:

- łuszczyca wysiewna - liczne drobne grudki, wielkości łebka od szpilki, wysiane na całej powierzchni skóry, podtyp bardzo charakterystyczny dla pierwszego wysiewu choroby, zwłaszcza po infekcji streptokokowej;
- łuszczyca monetowata - powstaje, gdy pojedyncze grudki zlewają się w większe ogniska wielkości kilku, kilkunastu centymetrów i kształtu monet;
- łuszczyca geograficzna - mniejsze wykwity łącząc się ze sobą, powodują powstawanie dużych obszarów skóry zmienionej chorobowo o niekiedy nieregularnych kształtach przypominających zarysy kontynentów;
- łuszczyca obrączkowata - czasami obwodowemu szerzeniu się wykwitów towarzyszy centralne ich ustępowanie, tak więc obwód (często poprzerwany) daje obraz obrączki,
- łuszczyca wysiękowa - przy lokalizacji zmian w okolicach wyprzeniowych dominującym objawem jest nasilony stan zapalny z wysiękiem, zazwyczaj bez charakterystycznego złuszczenia.^{5,6}

W aktywnych postaciach łuszczycy stwierdza się dodatni objaw Koebnera, polegający na powstawaniu wykwitów łuszczycowych w miejscu skaleczenia naskórka. Poza tym charakterystyczne dla łuszczycy zwykłej są 2 inne objawy:

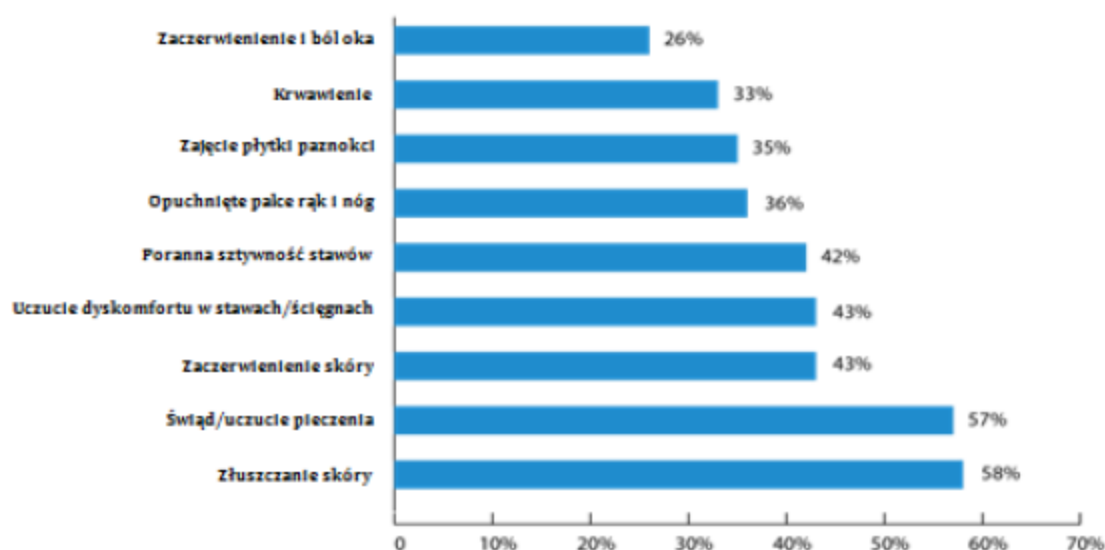
- objaw świecy stearynowej - podczas zeskrobywania powierzchni grudki łuszczycowej uwidacznia się połyskliwo-biała powierzchnia przypominająca powierzchnię świecy,
- podczas dalszego zeskrobywania łusek dochodzi do punkcikowatego krwawienia na skutek uszkodzenia rozszerzonych naczyń włosowatych obecnych w wydłużonych brodawkach skórnych (objaw Auspitz).⁵

Skóra głowy często stanowi pierwszą lokalizację zmian łuszczycowych. Kliniczne objawy łuszczycy w obrębie skóry głowy są bardzo zmienne - od niewielkiego, ledwo dostrzegalnego złuszczenia do nasilonej hiperkeratozy. Choroba przyjmuje postać zgrubiałych placków, dokładnie odgraniczonych od skóry zdrowej lub rozlanych na czoło i skórę za uszami.⁸ U niektórych pacjentów może wystąpić łagodna, zazwyczaj przejściowa, utrata włosów, a w ciężkich przypadkach - łysienie bliznowaciejące.⁹

Łuszczyca paznokci może towarzyszyć każdej postaci łuszczycy zlokalizowanej na skórze. Zmiany paznokciowe są charakterystyczne i dlatego stanowią ważny element diagnostyczny i różnicujący.⁵

Objawy łuszczycy dotyczą pacjentów w różnym stopniu. Szczegóły dotyczące objawów, które mają największy wpływ na pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przedstawiono na Ryc. 2. Łuszczenie się skóry i świąd/pieczenie mają największy wpływ, odpowiednio 58% i 57% ankietyowanych pacjentów wskazało te objawy jako „uciążliwe” lub „bardzo uciążliwe”.¹⁰

Ryc. 2. Odsetki pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, dla których poszczególne objawy choroby są „uciążliwe”/„bardzo uciążliwe”.¹⁰



Łuszczyca jest chorobą powodującą nie tylko bolesne, bardzo widoczne zmiany skórne, ale związana jest również z wieloma zaburzeniami psychicznymi. Życie pacjentów staje się szczególnie trudne, gdy łuszczyca występuje w bardzo widocznych obszarach skóry, takich jak twarz i dłonie. Związane z łuszczycą problemy natury psychologicznej ujawniają się zarówno w życiu społecznym jak i zawodowym. Dominuje zażenowanie, lęk, brak poczucia własnej wartości i zwiększona częstość występowania depresji. Pacjenci z łuszczycą zgłaszają występowanie uczuć takich jak gniew lub bezradność. Wśród pacjentów z łuszczycą odnotowuje się również większy wskaźnik występowania myśli samobójczych niż wśród innych pacjentów.¹⁵

2.1.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Łuszczyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczycy są całkowicie nieprzewidywalne. Okres remisji po leczeniu może trwać od kilku tygodni do kilku lat. U części osób udaje się uzyskać pełne ustąpienie zmian (remisja całkowita), u innych mimo intensywnego leczenia część opornych zmian pozostaje (remisja częściowa).

Zmiany sporadycznie mogą też ustępować samoistnie. Z czasem przebieg choroby może ulegać nasileniu, złagodzeniu lub utrzymywać się na stałym poziomie.¹¹

Oprócz zmian skórnych, w przebiegu łuszczycy obserwuje się rozwój łuszczycowego zapalenia stawów - łuszczycy stawowej (ŁZS). Łuszczycyca stawowa dotyka od ok. 1,3% do 34,7% pacjentów z łuszczycą. Objawy kliniczne ŁZS są różne jednak za najbardziej powszechne uważa się: stan zapalny stawów obwodowych, stan zapalny stawów kręgosłupa, stan zapalny stawów palców u dłoni, jak również obfity obrzęk palców u rąk i nóg. Łuszczycowe zapalenia stawów może prowadzić do przewlekłego bólu i zmian w wyglądzie. Pacjenci cierpiący na ŁZS wykazują mniejszą sprawność fizyczną w porównaniu z pacjentami cierpiącymi na łuszczycę bez współistniejącego ŁZS.¹⁵

Wiele badań wskazuje na współwystępowanie łuszczycy z innymi ciężkimi chorobami układowymi, najczęściej wymieniane są: choroby układu krążenia, zespół metaboliczny włączając nadciśnienie, dyslipidemię i cukrzycę oraz choroba Crohn'a. Jednakże warto zaznaczyć, że aktualnie nie wiadomo czy łuszczycyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.¹⁵

Łuszczycyca wiąże się również z większym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko zgonu wzrasta wraz ze wzrostem ciężkości choroby. W populacji ogólnej częstość zgonów wynosi 13 przypadków na 1000 osób na rok, natomiast w populacji pacjentów z łagodną oraz ciężką łuszczycą wynosi odpowiednio 16 i 24 przypadków na 1000 osób na rok.^{12,13}

2.1.5 Diagnostyka

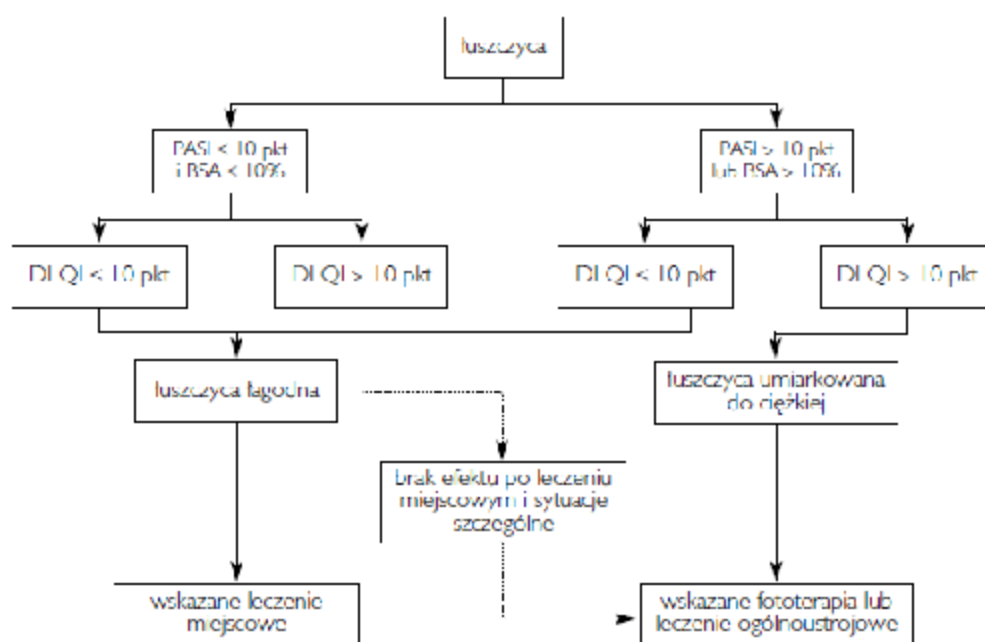
Rozpoznanie łuszczycy w typowych przypadkach opiera się na ocenie morfologii zmian skórnych oraz charakterystycznego umiejscowienia wykwitów (skóra owłosiona głowy, okolice nad stawami, okolica krzyżowa). W przypadku wątpliwości co do słuszności rozpoznania klinicznego wskazana jest biopsja skóry ze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

W ocenie nasilenia procesu łuszczycowego, zgodnie z konsensusem z 2010 r. ustalonym przez ekspertów pochodzących z krajów Unii Europejskiej, przyjętym przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, należy posługiwać się trzema wskaźnikami: PASI, BSA i DLQI. Wyróżniono dwa rodzaje łuszczycy zwyczajnej:

- łuszczycę łagodną (PASI ≤ 10 pkt., BSA ≤ 10% oraz DLQI ≤ 10 pkt.) i
- łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej (PASI > 10 pkt., BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt.).¹⁴

Jeżeli pacjent został oceniony na PASI > 10 punktów lub BSA > 10%, ale obniżenie jakości życia nie jest znaczne (DLQI ≤ 10 pkt.), to taka łuszczycyca może zostać uznana za łagodną. Jednak przy dużym nasileniu choroby (wysokie PASI i BSA), łuszczycyca może być traktowana jako ciężka nawet przy niskiej punktacji DLQI (Ryc. 3).¹⁴

Ryc. 3. Klasyfikacja ciężkości łuszczycy zwyczajnej.¹⁴



2.1.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.6.1 Zapadalność

Istnieje niewiele badań nad zapadalnością na łuszczycę. Przegląd piśmiennictwa wykonany w ramach raportu WHO z 2016 r. dotyczącego łuszczycy wykazał tylko kilka wiarygodnych badań.¹⁵ W badaniu wykonanym w latach 1980-1983 (Bell 1991) oszacowano, iż współczynnik zapadalności na łuszczycę w USA (Minnesota) wynosił 0,60 na 1000 pacjentolat.¹⁶ W badaniu przeprowadzonym we Włoszech (Vena 2010) w latach 2001-2005 na próbie 511 532 pacjentów współczynnik zapadalności na łuszczycę wśród dorosłych oszacowano na poziomie 2,30-3,21 przypadków na 1000 pacjentolat.¹⁷ Trzecia odnaleziona publikacja (Ammar-Khodja 2015) dotyczyła 2-tygodniowego badania przesiewowego przeprowadzonego w Algierii, Tunezji i Maroku, w którym zapadalność na łuszczycę wyniosła odpowiednio 10,36; 13,26 oraz 15,04 na 1000 osób.¹⁸

W przeglądzie systematycznym Parisi 2013 zidentyfikowano 7 badań dotyczących zapadalności na łuszczycę, przy czym jedno badanie dotyczyło jedynie populacji dzieci i nie zostało przedstawione w niniejszej analizie.¹⁹ Wyniki z pozostałych badań przedstawiono w Tab. 2. Zapadalność na łuszczycę w odnalezionych publikacjach wynosiła od 78,9 do 321/100 000 pacjentolat. Należy jednak zwrócić uwagę na niewielką liczebność pacjentów z łuszczycą w części badań, co może wiązać się z mało wiarygodnym współczynnikiem zapadalności.

Nie odnaleziono danych dotyczących zapadalności na łuszczycę w Polsce.

Tab. 2 Zapadalność na łuszczycę na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.¹⁹

Kraj (Badanie)	Rok badania	Liczba pacjentów z łuszczycą	Zapadalność/100 000 pacjentolat (95% CI)	Wiek badanej populacji
USA (Icen 2009; Shbeeb 1995)	1970-2000	1 633	78,9 (75,0; 82,9)	≥18
USA (Setty 2007)	1991-2005	892 (kobiety)	82 (77; 89)	25-42
Włochy (Vena 2010)	2001-2005	5 792	230-321	≥18
USA (Bell 1991)	1980-1983	132	59,9 (49,5; 70,3)	<20-70+
Holandia (Donker 1998)	1987-1988	106	130 (120; 140)	0-65+
Holandia (Donker 1998)	1995	24	120 (70; 190)	0-65+
Wielka Brytania (Huerta 2007)	1996-1997	3 994	140	0-80+

2.1.6.2 Chorobowość na świecie

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi przedstawionym w raporcie WHO z 2016 roku chorobowość łuszczycy na świecie waha się w granicach od 0,09% do 11,4%, a w większości krajów rozwiniętych wynosi od 1,5% do 5%.¹⁵ Szczegółowe dane dotyczące chorobowości w poszczególnych krajach przedstawiono w Tab. 3.

Autorzy raportu WHO w ramach przeglądu badań epidemiologicznych odnaleźli 55 publikacji dotyczących chorobowości łuszczycy w populacji dorosłych lub we wszystkich grupach wiekowych. Dodatkowo w raporcie WHO przedstawiono także dane z badań epidemiologicznych dotyczących wyłącznie populacji dziecięcej. Produkt Enstilar® wskazany jest do stosowania u osób dorosłych, w związku z tym w niniejszym raporcie nie analizowano danych dotyczących chorobowości łuszczycy wśród dzieci.

Analitycy WHO zwrócili uwagę na trudność w porównywaniu uzyskanych danych ze względu na różną metodykę przeprowadzania badań, w tym definicję chorobowości (chorobowość punktowa, okresowa, skumulowana), definicję łuszczycy (raportowana przez pacjenta, zdiagnozowana przez lekarza), różne grupy wiekowe oraz sposób zbierania danych (kwestionariusz, rejestr, badanie przedmiotowe). Pomimo różnic w metodyce badań epidemiologicznych, na podstawie zebranych danych obliczono średni współczynnik chorobowości na świecie, który wynosi 2,19%.

Tab. 3 Chorobowość łuszczycy na świecie na podstawie badań epidemiologicznych.¹⁵

Kraj	Badanie	Rok badania	Wielkość badanej populacji	Wiek badanej populacji	Chorobowość
Australia	Quirk 1997	b.d.	1 037	b.d.	2,30%
Australia	Kilkenny 1998	1996	416	≥18	4,50%
Australia	Plunkett 1998	1997-1998	1 457	≥20	6,60%
Brazylia	Fuji 2012	2011	12 000	≥18	1,30%
Chiny	Shao 1987	1984	6 617 917	0-65+	0,12%
Chiny	Li 2012	b.d.	30 935	wszystkie gr. wiekowe	1,49%
Chiny	Yip 1984	1974-1981	670 000	b.d.	0,35%
Chiny	Ding 2012	b.d.	17 345	wszystkie gr. wiekowe	0,47%
Chiny	Wang 2012	b.d.	7 747	12-20	2,14%
Chiny, Tajwan	Cheng 2009	2000-2006	5 864	wszystkie gr. wiekowe	0,19%
Chiny, Tajwan	Tsai 2011	2006	23 000 000	wszystkie gr. wiekowe	0,24%
Chorwacja	Barisic-Druko 1989	1987	6 711	>18	1,21%
Dania	Brandrup 1981	1978	3 892	16-99	3,73%
Dania, Wyspy Owcze	Lomholt 1963	1947-1948	10 984	wszystkie gr. wiekowe	2,84%
Egipt	Abdel-Hafez 2003	1994-1996	8 008	wszystkie gr. wiekowe	0,19%
Francja	Wolkenstein 2009	2005	6 887	≥15	5,17%
Hiszpania	Ferrandiz 2001	1998	12 938	wszystkie gr. wiekowe	1,43%
Hiszpania	Ferrandiz 2014	2013	12 711	wszystkie gr. wiekowe	2,31%
Japonia	Kubota 2015	2010-2011	128 000 000	wszystkie gr. wiekowe	0,44%
Niemcy	Augustin 2011	2004-2009	90 880	16-70	2,03%
Niemcy	Schaefer 2008	2001-2005	48 665	16-70	2,10%
Niemcy	Schaefer 2011	2005	1 344 071	wszystkie gr. wiekowe	2,53%

Kraj	Badanie	Rok badania	Wielkość badanej populacji	Wiek badanej populacji	Chorobowość
Niemcy	Schlender 2008	2003	2 238 000	wszystkie gr. wiekowe	2,00%
Norwegia	Danielsen 2013	2008	10 302	20-79	11,43%
Norwegia	Kavli 1985	1979-1980	14 667	20-54	4,82%
Norwegia	Bø 2008	2000-2001	18 747	30-75	6,10%
Norwegia	Olsen 2005	1998	8 045	19-31	4,20%
Norwegia	Braathen 1989	1985	10 576	wszystkie gr. wiekowe	1,41%
Norwegia	Falk 1993	1991	2 508	wszystkie gr. wiekowe	1,40%
Norwegia	Falk 1993	1991	442	wszystkie gr. wiekowe	1,10%
Polska	Borzęcki 2012	2005-2009	2 164 832	wszystkie gr. wiekowe	1,45%
Portugalia	Messa 2000	1994	1 037	wszystkie gr. wiekowe	1,90%
Sri Lanka	Perera 2000	1997	1 806	wszystkie gr. wiekowe	0,44%
Szwecja	Lindberg 2014	2004-2005	4 875	18-84	3,90%
Szwecja	Lofvendahl 2009	2001-2007	b.d.	wszystkie gr. wiekowe	1,35%
Szwecja	Lofvendahl 2009	1998-2010	b.d.	wszystkie gr. wiekowe	1,95%
Tanzania	Gibbs 1996	1994	1 114	wszystkie gr. wiekowe	0,09%
Tunezja	El Fekih 2007	b.d.	5 778	wszystkie gr. wiekowe	0,57%
USA	Stern 2004	2001	27 220	≥18	2,21%
USA	Rachakonda 2014	2009-2010	6 216	20-59	3,20%
USA	Kurd 2009	2003-2004	2 984	20-59	3,15%
USA	abstrakt	1998-2010	121 701 (kobiety)	30-55	1,32%
USA	Takeshita 2015	2011	799 607	≥65	0,82%*
USA	Helmick 2014	2003-2006, 2009-2010	10 676	20-59	3,10%

Kraj	Badanie	Rok badania	Wielkość badanej populacji	Wiek badanej populacji	Chorobowość
USA	Gelfand 2005	2001	2 443	≥18	1,30%
USA	Robinson 2006	2001-2002	2 619 719	b.d.	0,91%
USA	Qureshi 2009	1991-2005	84 039 (kobiety)	41-58	2,58%
USA	Johnson 1978	1971-1974	20 749	1-74	1,43%
USA	Lima 2013	2009	2 573	wszystkie gr. wiekowe	5,10%
USA	abstrakt	1991-2005	116 686 (kobiety)	25-42	1,37%
USA	abstrakt	1986-2010	51 529 (mężczyźni)	40-75	1,25%
USA	Gelfand 2005	2001	21 921	≥18	2,50%
USA	Robinson 2006	2001-2002	2 872 333	b.d.	1,06%
Wielka Brytania	O'Neill 1996	b.d.	58 257	18-64	1,30%
Wielka Brytania	Seminara 2011	2009	7 520 293	wszystkie gr. wiekowe	1,87%
Wielka Brytania	Nevitt 1996	b.d.	4 390	wszystkie gr. wiekowe	1,71%
Wielka Brytania	Gelfand 2005	1987-2002	7 533 475	wszystkie gr. wiekowe	1,52%
Wielka Brytania	Kay 1999	b.d.	29 348	wszystkie gr. wiekowe	2,60%
Wielka Brytania	Gillard 2005	2002-2003	789 335	wszystkie gr. wiekowe	0,80%
Wielka Brytania	Simpson 2002	1999	252 538	wszystkie gr. wiekowe	0,73%
Włochy	Naldi 2004	2003	3 660	≥45	3,10%
Włochy	Saraceno 2008	2006	4 109	wszystkie gr. wiekowe	2,90%
			ŚREDNIA	w wszystkie gr. wiekowe	2,19%
*średnia z przedziału 0,51 - 1,13%; b.d.- brak danych					

2.1.6.3 Chorobowość w Polsce

Zidentyfikowano jedno polskie badanie epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia łuszczycy w województwie lubelskim w latach 2005-2009 (Borzęcki 2012).²⁰ Badanie oparto na analizie 5-letnich danych statystycznych pochodzących z lubelskiego oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dane dotyczyły wszystkich chorych na łuszczycę, którzy w tym okresie korzystali z porad i hospitalizacji w placówkach świadczących usługi w ramach kontraktu z NFZ na terenie województwa lubelskiego. Nie byli wzięci pod uwagę chorzy zgłaszający się do prywatnych gabinetów i innych spółek medycznych. Podstawą do weryfikacji pacjentów był nr PESEL.

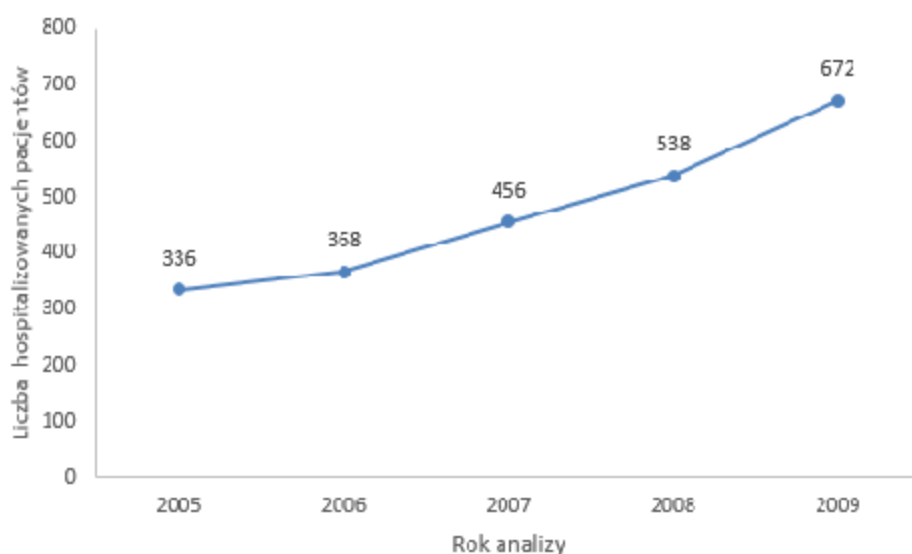
Na podstawie zebranych danych stwierdzono, że częstość występowania łuszczycy w województwie lubelskim wynosi 1,45% (Tab. 4). W ciągu 5 lat spośród wszystkich chorych na łuszczycę 7,7% pacjentów wymagało hospitalizacji, przy czym liczba hospitalizacji rosła w kolejnych latach (Ryc. 4).

Można przypuszczać, że dane otrzymane w badaniu są zaniżone. Wynika to z faktu, iż analizie poddani byli tylko chorzy korzystający z poradni mających zakontraktowane umowy z NFZ. Natomiast z powodu braku dostępu do innych baz danych, nie zostali wzięci pod uwagę pacjenci zgłaszający się do prywatnych gabinetów i innych spółek medycznych. Ponadto zwrócono uwagę, iż zwykle pewna grupa chorych w ogóle nie korzysta z porad lekarskich (stosują własne metody leczenia lub ignorują objawy chorobowe), dotyczy to zwłaszcza osób cierpiących na łuszczycę o łagodnym przebiegu. Inną przyczyną niedoszacowania liczby chorych może być krótki okres zbierania danych w badaniu, który wyniósł 5 lat. W przypadku łuszczycy, która jest chorobą przewlekłą, często o trudnym do przewidzenia przebiegu, okresy remisji mogą trwać znacznie dłużej, nawet do kilkunastu lat, w czasie których pacjenci pozostają całkowicie wolni od objawów.

Tab. 4 Rozpowszechnienie łuszczycy w województwie lubelskim w latach 2005-2009.²⁰

	Liczba ludności w województwie lubelskim	Liczba chorych na łuszczycę	Rozpowszechnienie
Razem	2 161 832	31 270	1,45%
Kobiety	1 114 793	16 292	1,46%
Mężczyźni	1 047 039	14 978	1,43%

Ryc. 4 Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu łuszczycy w województwie lubelskim w latach 2005-2009.²⁰



Odnaleziono także Stanowisko Krajowego Zespołu do spraw Dermatologii z 2009 roku, w którym eksperci podają, iż rozpowszechnienie łuszczycy w Polsce wynosi 1,5%. Przy założeniu, że liczba ludności w Polsce wynosi 38,1 mln, eksperci oszacowali wielkość populacji chorych z łuszczycą na 572 tysiące.²¹

2.1.6.4 Obciążenie chorobą

1. Obciążenia społeczne

Łuszczycyca może wpływać na relacje chorych w domu, szkole, pracy, tym samym zmniejszać jakość życia i powodować obciążenie psychologiczne. Chorzy są często stygmatyzowani i wykluczani ze środowiska zawodowego, szkolnego. W rezultacie często unikają aktywności społecznych i doświadczają uczucia osamotnienia, izolacji, frustracji.¹⁵

W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie, w którym oceniano które sfery życia pacjentów z łuszczycą najbardziej ucierpiały przez chorobę. Analizowano 7 obszarów: emocjonalny (nastroj, uczucia), społeczny (znajomi, aktywności), rodzinny (codzienne zajęcia, obowiązki), zawodowy (praca, kariera), funkcjonowanie fizyczne, seksualny oraz edukację (ang. *educational life*). Uzyskane wyniki wskazały, że łuszczycyca ma negatywny wpływ na życie emocjonalne u 98% pacjentów, u 94% na życie społeczne, u 70% na życie rodzinne, u 68% na rozwój zawodowy, u 38% na funkcjonowanie fizyczne, u 17% na życie intymne, a u 21% na edukację. Powyższe odsetki były wyższe u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Utracone możliwości i obciążenie chorobą wielu obszarów życia chorych często występują jednocześnie i w wielu przypadkach są nieodwracalne.²²

2. Obciążenia społeczno-ekonomiczne

W przypadku pacjentów z łuszczycą, upośledzenie funkcjonowania, utracone możliwości rozwoju zawodowego i znaczne obciążenie finansowe związane z leczeniem przekładają się na duże obciążenie społeczno-ekonomiczne na poziomie indywidualnym.

Koszty łuszczycy są znaczne zarówno dla pacjentów jak i systemu opieki zdrowotnej. W Stanach Zjednoczonych roczne koszty związane z łuszczycą oszacowano na 11,5 mln USD w 2008 r., z czego własne wydatki pacjentów stanowiły 55% całkowitych bezpośrednich kosztów choroby. Ankieta przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych wskazała, że pacjenci z łuszczycą płacą na leczenie łuszczycy średnio 2 528 USD rocznie, z czego 34% stanowi koszt leków. W Szwajcarii dodatkowe wydatki pacjentów z łuszczycą związane z opieką ambulatoryjną w 2005 roku wahały się od 600-1100 CHF rocznie w przypadku łagodnej łuszczycy do 2400-9900 CHF w przypadku ciężkiej łuszczycy.¹⁵

Niezdolność do pracy w przypadku łuszczycy wzrasta wraz z nasileniem choroby. W badaniu przeprowadzonym w Niemczech, pracownicy z powodu łuszczycy tracili średnio 4,9 dnia pracy rocznie. W przypadku ciężkiej łuszczycy, częstość hospitalizacji jest prawie dwa razy większa niż w przypadku łagodnej postaci choroby. Ponadto pacjenci cierpiący na ciężką łuszczycę zgłaszają większą liczbę dni nieobecności w pracy lub w szkole z powodu choroby.¹⁵

Na poziomie społecznym, łuszczycza ze względu na dużą chorobowość i znaczne koszty bezpośrednie i pośrednie może powodować znaczne obciążenie ekonomiczne dla podatników, pacjentów i ogółu społeczeństwa.

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia przeciwłuszczycowego powinno być uzyskanie długotrwałej kontroli przebiegu choroby. Mimo postępów w terapii łuszczycza pozostaje nadal chorobą, w której leczenie doprowadza jedynie do uzyskania remisji zmian, a nie eliminuje choroby na stałe i musi być prowadzone z okresowymi przerwami do końca życia. Czynniki, które z dużym prawdopodobieństwem ograniczają skuteczność terapii to przede wszystkim spadająca efektywność w czasie, ryzyko poważnych, kumulujących się działań ubocznych, niewygodna stosowania a także koszt leczenia. Istnieje wiele schematów leczenia, każdy z nich jednak musi być indywidualnie dobrany dla każdego z pacjentów.

1. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 r.¹⁴ (zalecenia dla łuszczycy łagodnej) i z 2014 r.²³ (zalecenia dla łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej)

Eksperti Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego u chorych z łagodną postacią łuszczycy plackowatej skóry gładkiej zalecają przede wszystkim leczenie miejscowe. W leczeniu miejscowym łuszczycy rekomendowane są:

- pochodne witaminy D₃ (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu),

- cygnolina,
- monoterapia pochodnymi witaminy D₃,
- leki keratolityczne (wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek)

oraz leczenie alternatywne:

- glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, stosowane przez krótki okres,
- pochodne wit. A (0,1% tazaroten),
- dziegieć.

W przypadku łuszczycy skóry głowy, z uwagi na obecność włosów, istnieje szczególna trudność w stosowaniu leków miejscowych. Na początku terapii wskazane mogą być leki keratolityczne w celu usunięcia nawarstwień łusek, a w dalszym etapie należy stosować preparaty powodujące ustąpienie ognisk łuszczycy.

Eksperti Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w miejscowym leczeniu łagodnej łuszczycy owłosionej skóry głowy zalecają:

- pochodne wit. D₃ w połączeniu z glikokortykosteroidem (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) na podłożu żelowym,
- glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek

oraz leczenie alternatywne:

- dziegieć w postaci szamponów,
- pochodne wit. D₃ w monoterapii,
- spirytus cygnolinowy.

W przypadku pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą terapia nie powinna opierać się tylko na leczeniu miejscowym. Leczenie miejscowe u takich chorych powinno być skojarzone przynajmniej z fototerapią lub też pacjenci ci powinni otrzymać leczenie ogólne. Do leczenia biologicznego, podobnie jak do pozostałych metod leczenia ogólnego, kwalifikują się pacjenci, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby (PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt).

a) Fototerapia

Fototerapia stanowi obecnie jedną z podstawowych metod terapii bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania, fototerapia powinna być wdrożona u wszystkich pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami ogólnymi. W leczeniu zmian łuszczycowych można stosować:

- fotochemioterapię z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (PUVA, ang. *psoralen and long-wave ultraviolet radiation*) lub
- fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm (alternatywnie dopuszczalne jest stosowanie szerokopasmowego UVB).

b) Klasyczne leki ogólne:

- a. o działaniu immunosupresyjnym i immunomodulującym
 - cyklosporyna - zarejestrowana do leczenia ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody terapii są nieskuteczne lub niewskazane.
 - metotreksat - skuteczność również w odniesieniu do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów;
- b. retinoidy (także w połączeniu z fototerapią)
 - acytretyna - lek z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej, ale może być także z powodzeniem stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- c. leki biologiczne
 - inhibitory TNF- α : etanercept, infliksymab oraz adalimumab;
 - ustekinumab.

2.1.7.1 Opcje terapeutyczne aktualnie refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu

Aktualnie w Polsce refundowanymi lekami możliwymi do zastosowania w miejscowym leczeniu łuszczycy zwyczajnej są:

- lek złożony zawierający kalcypotriol i betametazon - Daivobet® żel, finansowany w ramach grupy limitowej 18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę,
- hydrokortyzon finansowany w ramach grupy limitowej 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania, oraz
- klobetazol, flutykazon, mometazon finansowane w ramach grupy limitowej 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania.

2.1.7.2 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Ze względu na wskazanie rejestracyjne oraz wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Enstilar®, które brzmi „leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych” w niniejszym rozdziale ograniczono się do przedstawienia rekomendacji dotyczących miejscowego leczenia łuszczycy zwyczajnej.

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących miejscowego leczenia łuszczycy u dorosłych przeprowadzono w dniu 13.06.2016 r. i zaktualizowano w dniu 30.11.2016 r. Przeszu-

kano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowywaniem wytycznych klinicznych.

W poniższym rozdziale zebrano rekomendacje:

- *Canadian Dermatology Association* z 2009 r., zaktualizowane w 2016 r.;
- Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 r. i 2014 r.;
- *National Institute for Health and Care Excellence* z 2012 r.;
- *Deutsche Dermatologische Gesellschaft* z 2011 r.;
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* z 2010 r. oraz
- *American Academy of Dermatology* z 2009 r.

W Tab. 5 przedstawiono wytyczne miejscowego leczenia łuszczycy zgodne z rekomendacjami agencji i organizacji międzynarodowych. Wszystkie wymienione publikacje rekomendują stosowanie:

- miejscowych kortykosteroidów,
- analogów witaminy D₃ oraz
- połączenia obu substancji

w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej oraz owłosionej skóry głowy.

W przypadku łuszczycy skóry gładkiej w wytycznych nie podano zalecanej postaci preparatu zawierającego terapię skojarzoną kalcypotriolem i propionianem betametazonu lub wymieniono wyłącznie preparat w postaci maści (wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* z 2010 r.). W leczeniu owłosionej skóry głowy również nie wskazywano postaci leku zawierającego kalcypotriol/propionian betametazonu lub wymieniono wyłącznie preparat w postaci żelu (wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 r., wytyczne *Canadian Dermatology Association* z 2009 r. zaktualizowane w 2016 r.).

Terapia skojarzona kalcypotriolem i propionianem betametazonu w postaci piany (preparat Enstilar®) nie została bezpośrednio wymieniona w odnalezionych wytycznych co zapewne wiąże się z niedawną datą rejestracji leku. Enstilar® w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej u pacjentów w wieku 18 lat i starszych został zarejestrowany przez FDA w dniu 16 października 2015 r.³² W Polsce decyzja URPL o dopuszczeniu leku Enstilar® do obrotu została wydana 1 lipca 2016 r.³¹

Tab. 5. Zestawienie wytycznych klinicznych odnośnie miejscowego leczenia łuszczycy zwyczajnej.

Temat rekomendacji	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
Kanada (<i>Canadian Dermatology Association</i>), 2009 r. ²⁴ , aktualizacja 2016 r. ²⁵		
Leczenie łuszczycy zwyczajnej		ŁAGODNA ŁUSZCZYCA ZWYCZAJNA SKÓRY GŁADKIEJ
	A	Miejscowe kortykosteroidy mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną postacią łuszczycy zwyczajnej.
	A	Innymi lekami pierwszego rzutu w leczeniu miejscowym są: kalcypotriol i kalcypotriol w skojarzeniu z betametazonem.
	A	Kalcypotriol do stosowania miejscowego zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu może być stosowany jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną postacią łuszczycy zwyczajnej.
	B	W odpowiedniej grupie pacjentów, tazaroten może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami.
	B	Smoła węglowa w postaci 15% destylatu roztworu ekstraktu węglowego (ang. <i>liquor carbonis distillate</i> , LCD) może być stosowana u odpowiednich pacjentów.
		UMIARKOWANA DO CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCA ZWYCZAJNA SKÓRY GŁADKIEJ
		Leki zalecane do stosowania miejscowego w łuszczycy o łagodnym nasileniu stanowią dodatek w przypadku leczenia cięższych postaci łuszczycy.
		ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY
		Umiarkowanie silnie działające lub bardzo silnie działające miejscowe kortykosteroidy oraz kalcypotriol są rekomendowane w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Obejmują one:
A	Dipropionian betametazonu w postaci lotionu, propionian klobetazolu w postaci roztworu lub sprayu, walerian betametazonu w postaci roztworu lub walerian betametazonu w postaci piany	
A	Propionian klobetazolu w postaci szamponu	
A	Amcinonid w postaci lotionu lub flucinonid	
B	Kalcypotriol w postaci roztworu	
A	Terapia skojarzona kalcypotriol/propionian betametazonu w postaci żelu	

Temat rekomendacji	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
Polska (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne – PTD), 2012 rok¹⁴ i 2014 rok²³		
Leczenie łuszczycy zwyczajnej. Część I: łuszczycza łagodna	bd	<p>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne wit. D₃ (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem, • cygnolina, • monoterapia pochodnymi wit. D₃ (kalcypotriol, takalcytol), • leki keratolityczne jedynie na początku terapii, w celu usunięcia łusek. <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, stosowane przez krótki okres, • pochodne wit. A (tazaroten), • dziegcie.
	bd	<p>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne wit. D₃ w połączeniu z glikokortykosteroidem (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) na podłożu żelowym, • glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dziegcie w postaci szamponów, • pochodne wit. D₃ w monoterapii, • spirytus cygnolinowy.
	bd	<p>ŁUSZCZYCA ODWRÓCONA</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe glikokortykosteroidy o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe), • inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus). <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodne witaminy A (0,05% tazaroten), • pochodne witaminy D₃.

Temat rekomendacji	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
Leczenie łuszczycy. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej	bd	<p>ŁUSZCZYCA DŁONI I STÓP</p> <p>Leczenie miejscowe (wskazane podjęcie próby leczenia miejscowego):</p> <ul style="list-style-type: none"> • silne glikokortykosteroidy w połączeniu z lekami keratolitycznymi w okluzji, • pochodne witaminy D₃ z silnymi glikokortykosteroidami w okluzji, • dziegcie w połączeniu z glikokortykosteroidami i lekami keratolitycznymi. <p>Leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowa PUVA-terapia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym, • laser ekscymerowy w skojarzeniu w skojarzeniu z leczeniem miejscowym. <p>ŁUSZCZYCA UMIARKOWANA DO CIĘŻKIEJ</p> <p>Terapia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym. Leczenie miejscowe u takich chorych powinno być skojarzone przynajmniej z fototerapią lub też pacjenci ci powinni otrzymać leczenie ogólne.</p>

Temat rekomendacji	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
Wielka Brytania (National Institute for Health and Care Excellence), 2012 rok²⁶		
Łuszczyca: diagnoza i leczenie	bd	<p>OGÓLNE ZALECENIA LECZENIA MIEJSCOWEGO</p> <p>Leczenie miejscowe łuszczycy stanowi pierwszą linię leczenia. Fototerapia lub leczenie systemowe zalecane są jako leczenie drugiej lub trzeciej linii, gdy za pomocą leczenia miejscowego nie jest możliwe kontrolowanie łuszczycy.</p> <p>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</p> <p>Rekomendowaną terapią inicjującą jest silny kortykosteroid oraz witamina D₃ lub analog witaminy D₃, aplikowane oddzielnie, raz dziennie przez 4 tyg.</p> <p>Leczeniem drugiego rzutu powinna być monoterapia witaminą D₃ lub analogiem witaminy D₃ dwa razy dziennie.</p> <p>[REDAKOWANA CZĘŚĆ TEKSTU]</p> <p>Jeżeli leczenie silnym kortykosteroidem lub smołą węglową nie może być stosowane lub w celu poprawienia przestrzegania przez chorego zaleceń lekarza dotyczących dawkowania leku, zaleca się leczenie preparatami złożonymi, zawierającymi kalcypotriol i dipropionian betametazonu raz dziennie przez okres do 4 tyg.</p> <p>Leczenie bardzo silnym kortykosteroidem zaleca się wyłącznie w szczególnych przypadkach, przez maksymalny okres do 4 tyg, jeżeli wszystkie ww. opcje terapeutyczne nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.</p> <p>Leczenie ditanolem powinno być rozważone w przypadku łuszczycy odpornej na leczenie.</p> <p>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</p> <p>Rekomendowaną terapią inicjującą są silne kortykosteroidy, stosowane przez 4 tyg. Jeżeli leczenie silnym kortykosteroidem przez 4 tyg. nie przyniesie oczekiwanych rezultatów zaleca się stosować silny kortykosteroid w postaci szamponu lub pianki oraz/lub produkty zawierające kwas salicylowy, emolienty lub oleje, usuwające przylegający zrogowaciały naskórek przed aplikacją kortykosteroidu.</p> <p>Leczeniem drugiego rzutu powinny być produkty złożone zawierające kalcypotriol i dipropionian betametazonu przez 4 tyg. lub witamina D/analogi witaminy D₃ aplikowane raz dziennie (wyłącznie u pacjentów, którzy nie mogą stosować kortykosteroidów oraz w łagodnej i umiarkowanej postaci łuszczycy).</p> <p>Rekomendowaną terapią trzeciego rzutu są bardzo silne kortykosteroidy, smoła węglowa</p> <p>Leczenie witaminą D₃ lub analogami witaminy D₃ w monoterapii powinno być stosowane wyłącznie u osób, u których nie są tolerowane lub które nie mogą stosować kortykosteroidów lub mają łagodną lub umiarkowaną postać łuszczycy.</p>

Temat rekomendacji	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
Niemcy (Deutsche Dermatologische Gesellschaft), 2011a r.²⁷		
Leczenie łuszczycy zwyczajnej	A	ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ Miejscowe kortykosteroidy są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej.
	A	Analogi wit. D ₃ są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (szczególnie w pierwszych czterech tygodniach leczenia).
	B	Tazaroten może być stosowany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej.
	B	Ditranol jest rekomendowany w monoterapii jako terapia wprowadzająca w leczeniu szpitalnym.
Niemcy (Deutsche Dermatologische Gesellschaft), 2011 r.²⁸		
Łuszczycyca owłosionej skóry głowy	nd	ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY Miejscowe kortykosteroidy i analogi wit. D ₃ stosowane w monoterapii oraz w skojarzeniu ze sobą są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy.
	nd	Rekomendowaną terapią inicjującą, przy znacznym nasileniu zmian chorobowych, jest terapia kwasem salicylowym, kontynuowana przez kilka dni.
	nd	Preparaty zawierające smołę węglową nie są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy.
	nd	Ditranol jest rekomendowany w przypadkach opornych na leczenie.

Temat rekomendacji	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji	
Szkocja (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), 2010 rok²⁹			
Diagnoza i leczenie łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych	A	ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ	
	A	Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z kalcypotriolem (produkt złożony w postaci maści) jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi w leczeniu łuszczycy zwykłej.	
	A	W długoterminowym leczeniu miejscowym rekomendowane jest stosowanie analogów wit. D ₃ .	
	B	W sytuacji, gdy analogi wit. D ₃ są nieefektywne lub nietolerowane, rekomendowane jest stosowanie ditranolu, smoły węglowej lub tazarotenu w odpowiedniej grupie pacjentów.	
	D	Długoterminowe, regularne miejscowe leczenie silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami jest nierekomendowane, z uwagi na działania niepożądane.	
		ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY	
	B	Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D ₃ jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy skóry głowy.	
	✓	Stosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy, smołę węglową, oleje jest rekomendowane przy znacznym nasileniu zmian chorobowych. Miejscowe kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu są rekomendowane w leczeniu przypadków opornych na leczenie.	
Stany Zjednoczone (American Academy of Dermatology), 2009 r.³⁰			
Leczenie łuszczycy		ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ	
	A	Bardzo silne kortykosteroidy	Kortykosteroidy mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, promieniowaniem UV lub lekami systemowymi. Czas trwania leczenia zazwyczaj wynosi 2-4 tyg. i zaleca się stopniową redukcję stosowania kortykosteroidów po uzyskaniu korzystnego efektu zdrowotnego.
	B	Silne kortykosteroidy	
	A	Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania	
	A	Kortykosteroidy o słabej sile działania	
A	Analogii wit. D ₃ w skojarzeniu z kortykosteroidami.		
		Analogi wit. D ₃ nie są dostępne w formie monoterapii na terenie Stanów Zjednoczonych po wyprowadzeniu na rynek produktów złożonych wit. D ₃ /betametazon. Stosowanie produktów złożonych wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi względem monoterapii tymi samymi składnikami.	

Temat rekomendacji	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
		<u>Inne substancje stosowane w miejscowym leczeniu łuszczycy.</u>
	A	Tazaroten
	B	Takrolimus i pimekrolimus
	bd	Emolienty
	C	Antralina
	B	Smoła węglowa
	bd	Kwas salicylowy
		<u>Inne preparaty złożone stosowane w miejscowym leczeniu łuszczycy.</u>
	bd	Kortykosteroidy i kwas salicylowy
	bd	Kortykosteroidy i tazaroten
	bd	Takrolimus i kwas salicylowy
		Zalecane jest stosowanie raz dziennie. Najlepsze efekty z drow otne uzyskuje się w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami.
		Stosowany poza w skazaniem rejestracyjnym w przypadkach łuszczycy zlokalizowanej na twarzy oraz fałdach skórnych
		Stosowane jako leczenie w spomagające. Celem leczenia jest dostarczenie i zatrzymanie nawilżenia w warstwie rogowej naskórka.
		Zalecana do stosowania krótkotrwałego, przy czym terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę nabywania tolerancji.
		Dodanie kwasu salicylowego może zwiększać skuteczność kortykosteroidów poprzez poprawę wnikania leku.
<p>A - rekomendacja oparta na spójnych i wysokiej jakości dowodach (metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej.</p> <p>B - rekomendacja oparta na spójnych dowodach o umiarkowanej jakości (badania obserwacyjne obarczone bardzo niskim ryzykiem błędów, przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej lub dowodach ekstrapolowanych z badań o wysokiej jakości.</p> <p>C - rekomendacja oparta na spójnych dowodach o niższej jakości (badania obserwacyjne obarczone niskim ryzykiem błędów) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej lub dowodach ekstrapolowanych z badań o umiarkowanej jakości.</p> <p>D - rekomendacja oparta na opinii ekspertów, opisach przypadków.</p> <p>✓ - zalecana praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy ekspertów uczestniczących w przygotowaniu wytycznych</p>		

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą zwyczajną skóry gładkiej i/lub owłosionej skóry głowy. Definicja populacji docelowej wynika ze wskazania rejestracyjnego leku, które brzmi: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.

Na podstawie współczynników chorobowości według:

- danych z raportu WHO 2016¹⁵ (oszacowana średnia 2,19%; rozdział 2.1.6.2),
- polskiego badania epidemiologicznego Borzęcki 2012²⁰ (1,45%; rozdział 0),
- Stanowiska Krajowego Zespołu do spraw Dermatologii²¹ (1,5%; rozdział 0)

oraz odsetka występowania łuszczycy zwyczajnej (80%)³ obliczono liczbę pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia produktem Enstilar®. Wyniki przedstawiono w Tab. 6. Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że liczba pacjentów z łuszczycą zwyczajną w Polsce może wynosić od ok. 446 tys. do ok. 673 tys. pacjentów. Jednak należy zaznaczyć, że nie wszyscy pacjenci z łuszczycą zwyczajną są leczeni jak również nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia miejscowego terapią skojarzoną.

Tab. 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie współczynnika chorobowości oszacowanego na podstawie danych z raportu WHO 2016, polskiego badania epidemiologicznego Borzęcki 2012 oraz Stanowisko Krajowego Zespołu do spraw Dermatologii.

Chorobowość łuszczycy	WHO 2016 (2,19%)	Borzęcki 2012 (1,45%)	Stanowisko ekspertów (1,50%)
Populacja Polski na dzień 31 grudnia 2015 (GUS)	38 437 239	38 437 239	38 437 239
Chorobowość łuszczycy	841 776	557 340	576 559
Chorobowość łuszczycy zwyczajnej	673 421	445 872	461 247

3 INTERWENCJA – KALCYPOTRIOL/DIPROPIONIAN BETAMETAZONU W POSTACI PIANY (ENSTILAR)

Decyzja Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) o dopuszczeniu leku Enstilar® do obrotu została wydana 1 lipca 2016 r.³¹

Enstilar® w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej u pacjentów w wieku 18 lat i starszych został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w dniu 16 października 2015 r.³²

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Enstilar®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.³³ W Tab. 7 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 7. Charakterystyka produktu leczniczego Enstilar®.

Nazwa handlowa	kalcypotriol w postaci uwodnionej i betametazon w postaci dipropionianu (Calcipotriolum + Betamethasone dipropionate)
Nazwa międzynarodowa	Enstilar®
Kod ATC; Grupa farmakoterapeutyczna	D05AX52; kalcypotriol w połączeniu z innymi lekami.
Postać	piana na skórę
Dawka	(50 mikrogramów + 0,5 mg)/g
Droga podania	na skórę
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN	Pojemnik aluminiowy Opakowania: 1 poj. 60 g, 5909991283599
Podmiot odpowiedzialny	LEO Pharma A/S Industriparken 55 DK-2750 Ballerup Dania

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 8 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Procedura Zdecentralizowana
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Decyzja URPL z dnia 1 lipca 2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ważność pozwolenia do 30 czerwca 2021 r.

3.1.2 Mechanizm działania

Produkt Enstilar® w postaci piany łączy działania farmakologiczne dwóch substancji: kalcyotropiolu jednowodnego – syntetycznego analogu witaminy D3 i betametazonu dipropionianu – syntetycznego kortykosteroidu. W łuszczycy witamina D i jej analogi działają głównie poprzez hamowanie proliferacji i indukowanie różnicowania się keratynocytów. Kortykosteroidy w łuszczycy hamują układ immunologiczny, zwłaszcza prozapalne cytokiny i chemokiny, a tym samym hamują aktywację komórek T. Stosowane w skojarzeniu kalcyotropiol jednowodny i dipropionian betametazonu wykazują silniejsze działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne, niż każdy z tych składników osobno.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Enstilar® należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę. Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie.

Maksymalna dawka dobową produktu Enstilar® nie powinna być większa niż 15 g, czyli np. jedno opakowanie 60 g powinno wystarczyć na przynajmniej 4 dni stosowania.

Powierzchnia skóry leczonej nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała.

3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Enstilar® jest przeciwwskazany u pacjentów z erythrodermią łuszczycową i łuszczycą krostkową.
- Ze względu na zawartość kalcyotropiolu nie należy stosować produktu Enstilar® u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu wapnia.
- Ze względu na zawartość kortykosteroidu Enstilar® jest przeciwwskazany, jeżeli na leczonej powierzchni skóry występuje:

- wirusowe zakażenia skóry (np. opryszczka lub ospa wietrzna),
- grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry,
- zakażenia pasożytnicze,
- zmiany skórne w przebiegu gruźlicy,
- okołowargowe zapalenie skóry,
- atrofia skóry,
- rozstępy skóry,
- łamliwość żył skórnych,
- rybia łuska,
- trądzik pospolity lub różowaty,
- owrzodzenia i rany.

3.1.6 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zaczerpnięto z ChPL Enstilar®. Ocena częstości występowania działań niepożądanych została przeprowadzona na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych. Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanim obserwowanym podczas leczenia były reakcje w miejscu podania (Tab. 9).

Działania niepożądane są wyszczególnione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy o tej samej częstości występowania działania niepożądane wymieniono kolejno, według zmniejszającej się ciężkości objawów: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), Bardzo rzadko ($< 1/10,000$), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 9. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia pianką Enstilar®.

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Hiperkalcemia*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Hipopigmentacja skóry
	Nieznana	Zmiana koloru włosów**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Efekt "z odbicia" Świąd w miejscu aplikacji Podrażnienie w miejscu aplikacji
*Obserwowano przypadki łagodnej hiperkalcemii.		
** Raportowano przypadki przemijającej zmiany koloru włosów białych i siwych włosów do żółtawego koloru po aplikacji na owłosioną skórę głowy.		

3.1.7 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL.

3.1.8 Wstępnie zidentyfikowane badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Enstilar®

W poniższej tabeli (Tab. 10) zestawiono podstawowe informacje na temat wstępnie zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej preparatu Enstilar® w leczeniu łuszczycy zwyczajnej.

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach oceniono skuteczność i bezpieczeństwo kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem (CAL/BMD) w postaci piany w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej a w badaniu Lebwohl 2016 również łuszczycy owłosionej skóry głowy. Ocenianą interwencję porównano z:

- kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem (CAL/BMD) w postaci maści, placebo w postaci piany i placebo w postaci maści (Koo 2016),

- monoterapią kalcypotriolem (CAL) w postaci piany i monoterapią betametazonem (BMD) w postaci piany (Lebwohl 2016),
- kalcypotriolem w połączeniu z betametazonem (CAL/BMD) w postaci żelu, placebo w postaci piany i placebo w postaci żelu (PSO-ABLE),
- placebo w postaci piany (PSO-FAST).

Tab. 10. Charakterystyka wstępnie zidentyfikowanych badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu w połączeniu z dipropionianem betametazonu (50 µg +0,5 mg/g) w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej.

Lp.	Badanie	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Komparatory (N)	Metoda badania faza
1.	Koo 2016 ³⁴ (LEO 90100-35 Clinical Study Report ³⁵)	376	4 tyg. leczenie + do 2 tyg. po zakończeniu leczenia [†]	łuszczycy kończyn i tułowia	CAL 0,005% i BMD 0,064% piany qd (141)	CAL/BMD maść qd (135) placebo piany qd (49) placebo maść qd (51)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne II fazy z podwójnym zaślepieniem
2.	Lebwohl 2016 ³⁶ (LEO 90100-7 Clinical Study Report ³⁷)	302	4 tyg. leczenie + do 2 tyg. po zakończeniu leczenia [†]	łuszczycy kończyn i tułowia oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy	CAL 0,005% i BMD 0,064% piany qd (100)	BMD piany qd (101) CAL piany qd (101)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne II fazy, z podwójnym zaślepieniem
3.	PSO-ABLE (Poul 2016 ³⁸ , PSO-ABLE ³⁹)	463	12 tyg.	łuszczycy kończyn i tułowia	CAL/BMD piany qd (185)	CAL/BMD żel qd (188) placebo piany qd (47) placebo żel qd (43)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z pojedynczym zaślepieniem (badacza)
4.	PSO-FAST (Leonardi 2015 ⁴⁰ , Leonardi 2016 ⁴¹ , PSO-FAST Clinical Study Report ⁴²)	426	4 tyg. leczenia* + do 2 tyg. po zakończeniu leczenia [†]	łuszczycy kończyn i tułowia	CAL 0,005% i BMD 0,064% piany qd (323)	placebo piany qd (103)	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, z podwójnym zaślepieniem

[†] przez okres 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia badanymi lekami prowadzono fazę eliminacji dotychczasowego leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

3.2.3 Rekomendacje refundacyjne

3.2.3.1 Wcześniejsze oceny AOTMiT

Preparat Enstilar® nie był dotychczas oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Do dnia 14.06.2016 AOTMiT wydała pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych innych preparatów złożonych zawierających kalcypotriol i betametazon (Daivobet®) zarówno w postaci maści jak i żelu w leczeniu łuszczycy zwyczajnej (Tab. 13).

W uzasadnieniu wydanym w 2012 roku dla preparatu Daivobet® w postaci maści Rada wskazała na potwierdzoną badaniami klinicznymi wysoką skuteczność terapii łączonej kalcypotriol/betametazon oraz zmniejszone ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią każdą substancją z osobna.⁴⁵

W dniu 18 lutego 2013 Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację w sprawie zasadności finansowania leku Daivobet® żel w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i w miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Rada zaproponowała, by lek dostępny był w ramach nowej grupy limitowej z sugerowanym 30% poziomem odpłatności.^{46,47} Prezes Agencji podtrzymał stanowisko Rady Przejrzystości o zasadności finansowania leku ze środków publicznych.⁴⁸ Preparat Daivobet® żel został ponownie poddany ocenie AOTMiT w roku

2014. I tym razem Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację do finansowania leku złożonego Daivobet® w postaci żelu w analogicznym jak wcześniej wskazaniu.⁴⁹

Ponadto odnaleziono również rekomendację AOTMiT dla leku mometazon (Mometucan) we wskazaniu: 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. Zarówno Rada jak i Prezes AOTMiT wydali pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania leku mometazon we wnioskowanym wskazaniach pod warunkiem obniżenia ceny leku (Tab. 14).^{50,51}

Tab. 13. Stanowiska i rekomendacje wydane przez AOTMiT dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatów złożonych kalcypotriol/betametazon w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Data wydania	Preparat złożony	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
26 marca 2012 ⁴⁵	Daivobet® (calcipotriolum+betamethasonum), maść	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (psoriasis vulgaris)”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W opinii Rady potwierdzona badaniami klinicznymi skuteczność terapii łączonej kalcypotriol/betametazon, dwóch substancji o różnych mechanizmach działania, w łuszczycy wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdą substancją z osobna. Oba składniki leku z uwagi na różne właściwości fizyczne nie mogą być stosowane jednocześnie w osobnych preparatach.</p>	-

Data wydania	Preparat złożony	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
18 lutego 2013 ^{46,47,48}	Daivobet® (calcipotriolum+betamethasonum) żel	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Daivobet® (calcipotriolum+betamethasonum) żel w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: 30%.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Daivobet® (calcipotriolum+betamethasonum) jest lekiem przeciwłuszczycowym, który ma innowacyjną, alternatywną formę podania dwóch substancji w jednym preparacie zamiast w oddzielnych. W badaniach klinicznych preparat okazał się skuteczny redukując zmiany łuszczycowe i podwyższając jakość życia pacjentów. Lek posiada nieco większe ryzyko - w porównaniu do analogów wit. D₃ - wystąpienia działań niepożądanych jak świąd czy uczucie pieczenia, ale jest technologią efektywną kosztową.</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum) we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie leku ze środków publicznych. Innowacyjna forma leku łączy dwie substancje czynne, umożliwiając stosowanie ich w jednym preparacie zamiast w oddzielnych. Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych wszystkie pozytywnie odnoszą się do stosowania wnioskowanej technologii i wskazują, iż stosowanie połączenia CAL/BMD jest bardziej skuteczne niż terapia każdym ze składników z osobna. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne rekomenduje leczenie łuszczycy skóry gładkiej pochodnymi wit. D₃ (calcipotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem. W leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy wskazuje wręcz na stosowanie pochodnych wit. D₃ w połączeniu glikokortykosteroidem na podłożu żelowym.</p>

Data wydania	Preparat złożony	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
26 maja 2014 ^{49,50}	Daivobet® (calcipotriolum+betamethasonum) żel	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), żel, we wskazaniach: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych, miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Preparat złożony Daivobet (kalcypotriol + betametazon) jest lekiem przeciwluszczycowym, stosowanym w coraz szerszym zakresie w I lub II linii leczenia we wskazaniach będących przedmiotem wniosku. Korzyści kliniczne wynikające ze stosowania tej technologii są zgodnie podkreślone przez ekspertów. Skuteczność wnioskowanej technologii jest podobna lub wyższa w porównaniu z komparatorami stosowanymi w monoterapii lub w terapii kompleksowej. Pozwala na redukcję zmian łuszczycowych, podwyższając jakość życia pacjentów, przy korzystnym przez nich odbiorze stosowanego preparatu także z kosmetycznego punktu widzenia. Działania niepożądane są porównywalne lub mniejsze w porównaniu z komparatorami stosowanymi w omawianych wskazaniach. Na podstawie analizy ekonomicznej wnioskowaną technologię można uznać za efektywną kosztowo.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją Daivobet, żel, we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki zidentyfikowanych pierwotnych wielośrodkowych badań z randomizacją wskazują, że skuteczność wnioskowanej technologii jest wyższa w porównaniu z komparatorami, tj. składnikami ocenianego leku stosowanymi w monoterapii. Następuje redukcja zmian łuszczycowych i podwyższenie jakości życia pacjenta przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo, a zaproponowany instrument podziału ryzyka akceptowalny.</p>

Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych technologii niż terapia złożona kalcypotriol/betametazon w leczeniu miejscowym łuszczycy.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko /Opinia RK/RP
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku ⁵¹	<p><u>Rekomendacja</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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, w ramach istniejącej grupy limitowej „56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania”, z 50% refundacją bazowej ceny leku, pod warunkiem przyjęcia mechanizmu RSS utrzymującego wydatki płatnika publicznego na tę grupę leków na poziomie zbliżonym do obecnego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Furoinian mometazonu (Momecutan) jest dobrze znanym glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach. [...] Lek charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością kliniczną w zakresie poprawy stanu zmian skórnych związanych z jednostkami chorobowymi takimi jak: łuszczyca i atopowe zapalenie skóry. Jednocześnie jest preparatem powodującym działania niepożądane o lekkim lub umiarkowanym nasileniu. Dwa badania kliniczne (niskiej jakości) wskazały na jego wyższą skuteczność w porównaniu do wybranego komparatora tj. flutykazonu, który stosowany jest dwa razy dziennie.</p>
Rekomendacja nr 33/2016 z dnia 15 czerwca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ⁵²	<p><u>Rekomendacja</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Momecutan, mometasoni furoas, maść, 1mg/g, 50g 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, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Analiza kliniczna wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie refundowanym komparatorem. [...] Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe i skuteczniejsze w obu populacjach (pediatrycznej i dorosłych) z perspektywy NFZ i tańsze i skuteczniejsze w obu populacjach z perspektywy wspólnej. [...] Zgodnie z analizą wpływu na budżet [...], objęcie refundacją mometasonu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego [...]. Natomiast z perspektywy wstępnej wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje spadek wydatków świadczeniobiorców. Wnioskowana technologia medyczna jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej i może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów ze zmianami zapalnymi skóry.</p>

3.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych innych agencji HTA

W poniższej tabeli zestawiono rekomendacje w sprawie finansowania preparatów zawierających połączenie kalcypotriol/betametazon, wydane przez *Scottish Medicine Consortium*, *Haute Autorité de Santé* oraz *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. Rekomendacje odnoszą się zarówno do preparatów w postaci piany, żelu i maści.

Enstilar® we wrześniu 2016 r. uzyskał pozytywną rekomendację szkockiej agencji HTA dotyczącą finansowania ze środków publicznych w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.⁵³ Ponadto w przygotowaniu jest rekomendacja australijskiej *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* dla leku Enstilar®.⁵⁹

W przypadku preparatów złożonych zawierających kalcypotriol/betametazon w leczeniu łuszczycy zwyczajnej w postaci żelu lub maści wszystkie rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych były pozytywne (Tab. 15).

Tab. 15. Rekomendacje w sprawie stosowania preparatu łączącego kalcypotriol i dipropionian betametazonu, wydane przez zagraniczne agencje HTA

Nazwa organizacji	Data wystawienia rekomendacji	Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna (wskazanie)	Rekomendacja
<i>Scottish Medicine Consortium</i> (SMC)	12.09.2016	Enstilar® ⁵³	piana (łuszczycy zwyczajnej)	pozytywna rekomendacja
	10.09.2009	Xamiol® ⁵⁴	żel (łuszczycy owłosionej skóry głowy)	pozytywna rekomendacja
	11.2005	Dovobet® ⁵⁵	maść (łuszczycy zwyczajnej)	pozytywna rekomendacja
<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	06.2010	Daivobet® ⁵⁶	żel (łuszczycy owłosionej skóry głowy i łuszczycy zwyczajnej)	pozytywna rekomendacja
	04.2009	Xamiol® ⁵⁷	żel (łuszczycy owłosionej skóry głowy)	pozytywna rekomendacja
	05.2007	Daivobet® ⁵⁸	maść (łuszczycy zwyczajnej)	pozytywna rekomendacja

Nazwa organizacji	Data wystawienia rekomendacji	Produkt leczniczy	Postać farmaceutyczna (wskazanie)	Rekomendacja
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	-	Enstilar ^{®59}	piana (łuszczyca zwyczajna)	ocena w przygotowaniu
	11.2015	Daivobet ^{®60}	żel (łuszczyca zwyczajna i łuszczyca owłosionej skóry głowy)	pozytywna rekomendacja
	07.2009	Daivobet ^{®61}	maść (łuszczyca zwyczajna)	pozytywna rekomendacja w populacji pacjentów, u których monoterapia z kalcypotriolem lub miejscowymi kortykosteroidami jest nie skuteczna.

3.2.4 Refundowane technologie medyczne

W poniższym rozdziale ograniczono się do leków refundowanych możliwych do zastosowania w miejscowym leczeniu łuszczycy zwyczajnej.

Aktualnie w Polsce refundowany jest jeden produkt złożony zawierający kalcypotriol i betametazon - Daivobet[®] żel. Powyższy lek finansowany jest w ramach grupy limitowej 18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę.

Innymi lekami refundowanymi w ramach listy aptecznej w miejscowym leczeniu łuszczycy zwyczajnej są:

- kortykosteroidy dermatologiczne - o słabej i średniej sile działania (grupa limitowa 55.0: hydrokortyzon) oraz
- kortykosteroidy dermatologiczne - o dużej sile działania (grupa limitowa 56.0: klobetazol, flutykazon, mometazon).

W Tab. 17 zestawiono preparaty możliwe do zastosowania w miejscowym leczeniu łuszczycy zwyczajnej, podlegające refundacji oraz informacje na temat sposobu ich finansowania, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. Wszystkie preparaty refundowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Natomiast w Tab. 16 zebrano wskazania refundacyjne wyżej wymienionych leków zbliżone do wnioskowanego dla preparatu Enstilar[®].

Tab. 16. Leki refundowane w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej.

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać	Wskazania refundacyjne (zbliżone do omawianego)
Grupa limitowa 18.3, Witamina D i jej analogi - kalcipotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę		
Calcipotriolum + Betamethasonum	Daivobet, żel	Leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.
Grupa limitowa 55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania		
Hydrocortisonum	Hydrocortisonum AFP, krem	Łuszczycza owłosionej skóry głowy, łuszczycza zadawniona
	Laticort 0,1%, płyn na skórę	Podostre i przewlekłe, nie zakażone stany zapalne skóry różnego pochodzenia, zwłaszcza o podłożu alergicznym, o średnim lub ciężkim nasileniu, które reagują na leczenie glikokortykosteroidami i przebiegają z uporczywym swędzeniem lub nadmiernym rogowaceniem. Laticort 0,1% w skazany jest w: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy zadawnionej.
Grupa limitowa 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania		
Clobetasolum	Dermovate, krem	Dermovate w skazany jest u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat do leczenia objawów stanu zapalnego i świądu w przebiegu chorób skóry reagujących na leczenie kortykosteroidami, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza (z wyłączeniem zmian uogólnionych).
	Dermovate, maść	
	Dermovate, roztwór na skórę	Leczenie miejscowe chorób zapalnych owłosionej skóry głowy, reagujących na leczenie steroidami, takich jak łuszczycza
Fluticasonum	Cutivate, krem	Propionian flutykazonu do stosowania miejscowego jest silnym kortykosteroidem wskazanym dla osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w leczeniu reagujących na leczenie kortykosteroidami chorób skóry, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza (z wyłączeniem zmian uogólnionych).
	Cutivate, maść	
Mometasonum	Momecutan, maść	Momecutan jest wskazany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycza.

Tab. 17. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. ⁶²

Substancja czynna	Nazwa leku, postać	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazanym określonym stanem klinicznym										
Calcipotriolum + Betamethasonum	Daivobet, żel, (50 µg+0,5 mg)/g	1 but.p o 30 g	5909990948376	18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę	72,36	88,08	84,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	29,26
	Daivobet, żel, (50 µg+0,5 mg)/g	1 but.p o 60 g	5909990948383	8.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę	144,72	168,06	168,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	50,42
Hydrocortisonum*	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g	1 tuba po 15 g	5909990950317	55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	3,02	4,45	4,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	2,23

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku, postać	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena de taliczna [zł]	Wysokość limitu finan- sowania [zł]	Wskazania objęte re fundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml	20 ml	5909990229215	55.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działa- nia	4,62	6,54	5,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	3,58
Clobetasolum	Dermovate, krem, 0,5 mg/g	25 g	5909990004713	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,32	11,86	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,25
	Dermovate, maść, 0,5 mg/g	25 g	5909990004812	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,32	11,86	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,25
	Dermovate, roz- twór na skórę, 0,5 mg/ml	25 ml	5909990369911	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,32	11,86	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,25
	Dermovate, roz- twór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	5909990369928	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	16,63	22,45	22,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,23

Substancja czynna	Nazwa leku, postać	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena de taliczna [zł]	Wysokość limitu finan- sowania [zł]	Wskazania objęte re fundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	Dermovate, roz- twór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	5909997013800	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	13,99	19,68	19,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,84
	Dermovate, roz- twór na skórę, 0,5 mg/ml	50 ml	5909997196497	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	14,04	19,73	19,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,87
	Dermovate, roz- twór na skórę, 0,5 mg/ml (0,05%)	25 ml	5909997201375	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	6,48	9,92	9,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,96
Fluticasonum	Cutivate, krem, 0,5 mg/g	15 g	5909990365012	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	11,14	6,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,77
	Cutivate, maść, 0,05 mg/g	15 g	5909990365111	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	8,64	11,14	6,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,77

Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku, postać	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena de taliczna [zł]	Wysokość limitu finan- sowania [zł]	Wskazania objęte re fundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Mometasonum	Mome cutan, maść, 1 mg/g	50 g	5909991137441	56.0, Kortykosteroi- dy do stosowania na skórę - o dużej sile działania	17,17	23,02	22,45	We wszystkich zarejestrow anych wskazaniach na dzień wydania de cyzji	50%	11,8

*wskazania pozarejestracyjne obejmują: powikłania skórne u chorych na nowotwory - w przypadkach innych niż określone w ChPL

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby.⁶³ Technologią opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”⁶⁴

Aktualnie w Polsce w miejscowym leczeniu łuszczycy refundowane są:

- lek złożony zawierający kalcypotriol i betametazon - Daivobet® żel, w ramach grupy limitowej 18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę.
- hydrokortyzon w ramach grupy limitowej 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania, oraz
- klobetazol, flutykazon, mometazon w ramach grupy limitowej 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, przedstawionymi w rozdziałach 2.1.7 i 2, najczęściej rekomendowanymi terapiami w łuszczycy zwyczajnej (w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy) są: kortykosteroidy w monoterapii, analogi wit. D₃ w monoterapii lub powyższe leki stosowane w terapii skojarzonej.

Odnalezione badania RCT dla leku Enstilar® (opis w rozdziale 3.1.8) umożliwiają przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii łączonej kalcypotriol/betametazon (CAL/BMD) w postaci piany z:

- CAL/BMD w postaci żelu,
- CAL/BMD w postaci maści,
- kalcypotriolem w postaci piany,
- betametazonem w postaci piany oraz
- placebo w postaci piany, żelu, maści.

W ramach Analizy klinicznej komparatorami preparatu Enstilar® będą:

- CAL/BMD w postaci żelu (Daivobet® żel) - lek refundowany, zalecany przez wytyczne w terapii łuszczycy zwyczajnej, zawierający te same substancje czynne co preparat Enstilar® tylko w innej postaci farmaceutycznej, porównany bezpośrednio z preparatem Enstilar® w ramach badania RCT,

- CAL/BMD w postaci maści (Daivobet® maść) - lek zalecany przez wytyczne w terapii łuszczycy zwyczajnej, zawierający te same substancje czynne co preparat Enstilar® tylko w innej postaci farmaceutycznej, porównany bezpośrednio z preparatem Enstilar® w ramach badania RCT,
- kalcypotiol (analog wit D₃) i betametazon (silny kortykosteroid, grupa III⁶⁵) - leki zalecane przez wytyczne w terapii łuszczycy zwyczajnej; poszczególne składniki preparatu Enstilar®, porównane bezpośrednio z preparatem Enstilar® w ramach badania RCT, oraz
- placebo.

W ramach Analizy ekonomicznej komparatorem preparatu Enstilar® będzie lek refundowany w terapii łuszczycy zwyczajnej, dla którego istnieją bezpośrednie dowody z badania klinicznego - Daivobet® żel.

W Analizie wpływu na budżet zostanie przedstawiony wpływ refundacji preparatu Enstilar® na rynek leków refundowanych, możliwych do zastosowania w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej.

W poniższych rozdziałach przedstawiono podstawowe informacje odnośnie komparatorów przyjętych w analizie klinicznej i ekonomicznej.

4.1 Kalcypotriol/dipropionian betametazonu

Żel i maść zawierające połączenie kalcypotriolu 0,05 mg i dipropionianu betametazonu 0,5 mg zarejestrowane są w Polsce pod nazwą handlową Daivobet®.

Podstawowe informacje dotyczące produktów Daivobet® w postaci żelu i maści zestawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Podstawowe informacje na temat preparatów Daivobet® żel i Daivobet® maść

Parametr	Daivobet® maść ⁶⁶	Daivobet® żel ⁶⁷
Grupa ATC (kod ATC)	leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego, kalcypotriol w połączeniu z innymi lekami (D05 AX 52)	
Postać farmaceutyczna: wskazania	Maść: Miejscowe leczenie stabilnej łuszczycy pospolitej poddającej się leczeniu miejscowemu u dorosłych.	Żel: Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy. [†]
Skład	0,05 mg kalcypotriolu + 0,5 mg dipropionianu betametazonu w 1 g żelu lub maści	
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancje czynne – kalcypotriol lub betametazonu dipropionian lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych; - erytrodermia łuszczycowa, łuszczycy kropelkowej, łuszczycy złuszczonej i łuszczycy krostkowej; - ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby; - zaburzenia metabolizmu wapnia; - wirusowe zapalenie skóry (np. opryszczka, ospa wietrzna); - inne zmiany skórne: grzybicze lub bakteryjne zakażenia skóry, pasożytnicze zakażenia skóry, zmiany skórne w przebiegu gruźlicy lub kiły, zapalenie skóry okołowargowe, trądzik pospolity, atrofia skóry, rozstępy skóry, łamliwość żył skórnych, rybia łuska, trądzik różowaty, owrzodzenia, rany, świąd narządów płciowych i okolic odbytu. 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancje czynne (kalcypotriol lub dipropionian betametazonu) lub substancje pomocnicze; - erytrodermia łuszczycowa, łuszczycy złuszczonej i łuszczycy krostkowej; - zaburzenia metabolizmu wapnia; - wirusowe zakażenie skóry (opryszczka, ospa wietrzna); - grzybicze lub bakteryjne zakażenie skóry; - zarażenia pasożytnicze; - zmiany skórne w przebiegu gruźlicy lub kiły; - inne zmiany skórne: okołowargowe zapalenie skóry, atrofia skóry, rozstępy skóry, łamliwość żył skórnych, rybia łuska, trądzik pospolity, trądzik różowaty, owrzodzenia, rany, świąd w okolicach odbytu i narządów płciowych.
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Daivobet® w postaci maści należy nakładać na miejsca na skórze objęte łuszczycą raz na dobę.</p> <p>Zalecany czas stosowania wynosi 4 tygodnie. Po tym czasie moż-</p>	<p>Żel Daivobet® należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę.</p> <p>W przypadku stosowania na owłosionej skórze głowy dawka</p>

Parametr	Daivobet® maść ⁶⁶	Daivobet® żel ⁶⁷
	<p>na kontynuować leczenie pod ścisłą kontrolą lekarza.</p> <p>Produkt nie powinien być stosowany w dawce większej niż 100 g maści na tydzień.</p>	<p>standardowa dawka leku wynosi od 1 g do 4 g żelu na dobę.</p> <p>Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcy-potriol maksymalna dawka dobow a nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierają-cymi kalcy-potriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni cia-ła.</p> <p>Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosio-nej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie żelem Daivobet®.</p>
<i>Działania niepożądane*</i>	<ul style="list-style-type: none"> - częste: złuszczenie się skóry, świąd; - niezbyt częste: zakażenia skóry, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, atrofia skóry, zaostrenie łuszczycy, zapalenie skóry, rumień, wysypka, plamica lub wybroczyny, uczucie pieczenia skóry, podrażnienie skóry, zmiany w pigmentacji skóry w miejscu aplikacji, ból w miejscu aplikacji; - rzadkie: czyrak, nadwrażliwość, hiperkalcemia, łuszczycy krostkowa, rozstępy skórne, reakcje nadwrażliwości na światła, trądzik, suchość skóry, efekt z odbicia. 	<ul style="list-style-type: none"> - częste: świąd; - niezbyt częste: podrażnienie oka; zaostrenie łuszczycy, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wy-sypka, wysypka krostkowa.
<i>Podmiot odpowiedzialny</i>	LEO Pharma A/S	

*Częstość występowania zdarzeń niepożądanych: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

4.2 Analogi witaminy D3

W Tab. 19 zestawiono podstawowe informacje dotyczące analogu witaminy D₃ - kalcypotriolu. Informacje na temat kalcypotriolu zaczerpnięto z charakterystyk produktu leczniczego Daivonex®,^{68,69}

Tab. 19. Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających analogi wit. D₃, dostępnych w Polsce.

Parametr	Kalcypotriol (Daivonex®) ⁷⁰
Grupa ATC (kod ATC)	leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego, analogi wit. D ₃ (D05 AX 02)
Postać farmaceutyczna: wskazania	maść: łuszczyca zwykła płyn: łuszczyca owłosionej skóry głowy
Skład	1 gram maści zawiera 0,05 mg kalcypotriolu. 1 ml płynu zawiera 0,05 mg kalcypotriolu
Przeciwwskazania	- nadwrażliwość na kalcypotriol lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych leku; - zaburzenia gospodarki wapniowej; - ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby; - hiperkalcemia; - łuszczyca wysiękowa; - łuszczyca krostkowa.
Dawkowanie	2 x/ dzień aplikacja na zmiany chorobowe
Działania niepożądane[†]	- bardzo częste: podrażnienie skóry; - częste: wysypka, uczucie palenia i pieczenia, suchość skóry, świąd, rumień, kontaktowe zapalenie skóry; - niezbyt częste: nasilenie zmian łuszczycowych; - bardzo rzadkie: reakcje alergiczne, hiperkalcemia, hiperkalciuria, - częstość nieznana: przemijające zmiany w pigmentacji skóry, przemijająca nadwrażliwość na światło, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk twarzy oraz okołoooczodołowy.
Podmiot odpowiedzialny	Daivonex® maść LEO Pharma A/S Daivonex® płyn na skórę LEO Pharma A/S Sorel® Sandoz GmbH Sorel Plus® Sandoz GmbH

4.3 Kortykosteroid o silnym działaniu

W Tab. 20 zestawiono podstawowe informacje dotyczące kortykosteroidu o silnym działaniu – betametazonu. Informacje na temat betametazonu zaczerpnięto z charakterystyki produktu leczniczego Kuterid®⁷¹.

Tab. 20. Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania.

Parametr	Betametazon [†] (Kuterid®) ⁷⁰
Grupa ATC (kod ATC)	kortykosteroidy stosowane w dermatologii, o silnym działaniu (D07 AC 01)
Postać farmaceutyczna: wskazania	maść, krem: łuszczyca, ostry i przewlekły wyprysk kontaktowy, niektóre postaci erytrodermii, liszaj czerwony, atopowe zapalenie skóry, liszaj rumieniowaty, neurodermit, łysienie plackowate, ukąszenia owadów
Skład	1 g maści zawiera 0,64 mg dipropionianu betametazonu (Betamethasoni dipropionas), co odpowiada 0,5 mg betametazonu.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - nielezione zakażenia skóry: zakażenia bakteryjne (np. liszajec, gruźlica), zakażenia wirusowe (np. opryszczka zwykła, ospa wietrzna), zakażenia grzybicze, w tym drożdżakowe (np. kandydoza), zakażenia pasożytnicze (np. świerz); - róża; - rany skóry; - trądzik pospolity; - świąd bez stanu zapalnego; - świąd okolicy odbytu i narządów płciowych; - okołoustne zapalenie skóry; - choroby skóry (w tym zapalenie skóry) u dzieci w wieku poniżej 1 roku.
Dawkowanie	1 x/ lub 2 x/ dzień aplikacja na zmiany chorobowe
Działania niepożądane [‡]	<ul style="list-style-type: none"> - częste: wtórne zakażenia, miejscowe podrażnienie skóry i świąd skóry, odczucie pieczenia/bólu skóry; - bardzo rzadkie: zakażenia oportunistyczne, uogólniona wysypka, nadwrażliwość, zahamowanie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry/zapalenie skóry, rumień, wysypka, pokrzywka, łuszczyca krostkowa, ścienienie skóry*/zanik skóry*, powstawanie zmarszczek*, suchość skóry*, rozstępy*, teleangiektazje*, zmiany pigmentacji skóry*, nadmierne owłosienie, zaostrzenie objawów choroby, podrażnienie i (lub) ból w miejscu zastosowania maści.
Podmiot odpowiedzialny	Beloderm® Belupo S.R.O. Diprolene® MSD Polska Sp.z o.o. Diprosone® MSD Polska Sp.z o.o. Kuterid® Sandoz GmbH

* Częstość występowania zdarzeń niepożądanych: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); nie-
zbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

* zaburzenia wtórne do miejscowych i (lub) ogólnych objawów zahamowania osi podwzgórze-przysadka-
nadnercza.

5 EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁶⁴, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Łuszczyca jest schorzeniem wieloczynnikowym, powodującym dysfunkcję nie tylko skóry, ale wielu innych układów, w tym stawów i układu sercowo-naczyniowego. Jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia pacjentów, a więc wpływającą na ich stan zdrowia psychicznego. Jedynymi dostępnymi narzędziami stosowanymi w celu „zmierzenia” stopnia nasilenia łuszczycy czy odpowiedzi na zastosowane leczenie są skale pomiarowe, które opierają się głównie na wizualnej ocenie przez lekarza zmian łuszczycowych bądź na subiektywnych odczuciach pacjenta. Wykorzystywane są one do oceny nasilenia procesu chorobowego i decydują o wyborze opcji terapeutycznej oraz służą do oceny skuteczności leczenia w codziennej praktyce lekarskiej.

Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie klinicznej preparatu Enstilar® będą:

- odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (IGA – ang. *Investigator’s Global Assessment* lub PGA – ang. *Physician’s Global Assessment*) i pacjenta (PaGA – ang. *Patient’s Global Assessment*);
- ocena nasilenia zmian łuszczycy zwyczajnej za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika nasilenia łuszczycy i pola zmian (mPASI – ang. *modified Psoriasis Area and Severity Index*);
- ocena nasilenia świądu i bezsenności związanej ze świądem za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS);
- ocena jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach klinicznych.

Warto podkreślić, że wg opinii EMA PGA oraz PASI są odpowiednie do oceny nasilenia klinicznego łuszczycy w randomizowanych badaniach klinicznych. Zdaniem EMA, ocena ciężkości łuszczycy tylko jednym parametrem nie jest wystarczająca. Dlatego EMA rekomenduje, aby w ocenie skuteczności leków stosowanych w terapii łuszczycy korzystać z dwóch punktów końcowych: zwalidowanego punktu PGA w połączeniu z PASI.⁷²


Ocena bezpieczeństwa preparatu Enstilar® w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona na podstawie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach RCT, w tym:

- ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych,
- zdarzeń/działań niepożądanych dotyczących poszczególnych układów i narządów,
- zdarzeń/działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Populacja	Dorośli pacjenci z łuszczycą zwyczajną skóry gładkiej i/lub owłosionej skóry głowy.
Interwencja	Enstilar® piana zawierająca: <ul style="list-style-type: none"> • kalcypotriol (w postaci uwodnionej) oraz • betametazon (w postaci dipropionianu).
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu (Daivobet® żel), • kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci maści, • analog witaminy D₃ - kalcypotriol (w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego), • kortykosteroid - betametazon (w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego), • placebo (w postaci farmaceutycznej do stosowania miejscowego).
Miary efektów	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (PGA/IGA, ang. <i>Physician's/ Investigator's Global Assessment</i>), • odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (PaGA, ang. <i>Patient's Global Assessment</i>), • redukcja nasilenia zmian łuszczycowych oceniona wskaźnikiem mPASI, • redukcja nasilenie świądu w skali VAS, • redukcja nasilenia bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS, • jakość życia za pomocą kwestionariuszy użytych w badaniach klinicznych. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, • badania prezentujące dane dotyczące efektywności praktycznej.

SPIS TABEL

Tab. 1. Przykłady czynników predysponujących do wystąpienia łuszczycy. ⁶	11
Tab. 2 Zapadalność na łuszczycę na świecie; zestawienie wyników badań epidemiologicznych.	17
Tab. 3 Chorobowość łuszczycy na świecie na podstawie badań epidemiologicznych. ¹⁵	18
Tab. 4 Rozpowszechnienie łuszczycy w województwie lubelskim w latach 2005-2009.	21
Tab. 5. Zestawienie wytycznych klinicznych odnośnie miejscowego leczenia łuszczycy zwyczajnej.....	27
Tab. 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie współczynnika chorobowości oszacowanego na podstawie danych z raportu WHO 2016, polskiego badania epidemiologicznego Bczęcki 2012 oraz Stanowisko Krajowego Zespołu do spraw Dermatologii.	34
Tab. 7. Charakterystyka produktu leczniczego Enstilar®.....	35
Tab. 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	36
Tab. 9. Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia pianką Enstilar®.....	38
Tab. 10. Charakterystyka wstępnie zidentyfikowanych badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu w połączeniu z dipropionianem betametazonu (50 µg +0,5 mg/g) w postaci piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej.....	40
Tab. 11. Wnioskowane wskazanie oraz wnioskowany sposób finansowania.....	41
	43
Tab. 13. Stanowiska i rekomendacje wydane przez AOTMiT dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatów złożonych kalcypotriol/betametazon w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i łuszczycy owłosionej skóry głowy.....	45
Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych technologii niż terapia złożona kalcypotriol/betametazon w leczeniu miejscowym łuszczycy.....	48
Tab. 15. Rekomendacje w sprawie stosowania preparatu łączącego kalcypotriol i dipropionian betametazonu, wydane przez zagraniczne agencje HTA.....	49
Tab. 16. Leki refundowane w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej.	51
Tab. 17. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r.....	52
Tab. 18. Podstawowe informacje na temat preparatów Daivobet® żel i Daivobet® maść.....	59
Tab. 19. Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających analogi wit. D ₃ , dostępnych w Polsce.....	61
Tab. 20. Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania.	62
Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	67

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Histologia łuszczycy (po prawej) w porównaniu ze zdrową skórą (po lewej).....	12
Ryc. 2. Odsetki pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, dla których poszczególne objawy choroby są „uciążliwe”/”bardzo uciążliwe”.....	14
Ryc. 3. Klasyfikacja ciężkości łuszczycy zwyczajnej. ¹⁴	16
Ryc. 4 Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu łuszczycy w województwie lubelskim w latach 2005-2009.....	22

PIŚMIENNICTWO

¹ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Rewizja dziesiąta. Tom II. Wydanie 2008.

https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 28.11.2016]

² Rodzaje łuszczycy. Portal internetowy: luszczycy.pl.

<http://luszczycy.pl/rodzaje-luszczycy/> [dostęp 28.11.2016]

³ Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103. NICE 2006.

⁴ van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology* 1998;197:31-36.

⁵ Langner A, Ambroziak M, Stąpór W. Łuszczyca - etiopatogeneza i leczenie.

<http://www.termedia.pl/Luszczycyca-etiopatogeneza-i-leczenie,8,344,1,0.html> [dostęp 28.11.2016]

⁶ Łuczowska M, Żaba R. Łuszczyca.

<http://www.termedia.pl/Luszczycyca,8,3812,1,0.html> [dostęp 28.11.2016]

⁷ Dermatologia kliniczna. Rozdział 5: Łuszczyca. Tłumaczenie Aldona Pietrzak.

<http://www.czelej.com.pl/images/file/fragmenty%20książek/Dermatologia%20kliniczna/Dermatologia%20kliniczna%20roz%205.pdf> [dostęp 28.11.2016]

⁸ Zawirska A, Kubisiak-Michalska A, Adamski Z. Zastosowanie propionianu klobetazolu w leczeniu łuszczycy głowy owłosionej – doświadczenia własne. *Przeł Dermatoł* 2010;97:48-52.

⁹ Bardazzi F, Fanti PA, Orladi C, *et al.* Psoriatic scarring alopecia: observations in four patients. *Int J Dermatol* 1999;38:765-768.

¹⁰ Wasel N, Poulin Y, Andrew R, Chan D, Fraquelli E, Papp K. A Canadian self-administered online survey to evaluate the impact of moderate-to-severe psoriasis among patients. *J Cutan Med Surg*. 2009;13(6):294-302.

¹¹ Nockowski p. Łuszczyca – charakterystyka choroby, możliwości leczenia.

<http://www.luszczycyca.wroclaw.pl/publikacje.html> [dostęp 28.11.2016]

¹² Khalid U, Hansen PR, Gislason GH, Lindhardsen J, Kristensen SL, Winther SA, *et al.* Psoriasis and new-onset diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetes care*. 2013;36(8):2402-7.

¹³ Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, *et al.* Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):149-53.

¹⁴ Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, *et al.* Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99:83-96.

¹⁵ World Health Organization, Global report on psoriasis. 2016.

¹⁶ Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980 - 1983. *Arch Dermatol.* 1991;127(8):1184-7.

¹⁷ Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S *et al.* Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol.* 2010;20(5):593-8.

¹⁸ Ammar-Khodja A, Benkaidali I, Bouadjar B, Serradj A, Titi A, Benchikhi H *et al.* EPIMAG: International Cross-Sectional Epidemiological Psoriasis Study in the Maghreb. *Dermatology.* 2015;231(2):134-44.

¹⁹ Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377-85.

²⁰ Borzęcki A, Dudra-Jastrzębska M, Sajdak-Wojtaluk A. Epidemiologia łuszczycy w rejonie województwa lubelskiego w latach 2005-2009. *Dermatol Klin.* 2012;14(4):149-53.

²¹ Stanowisko Krajowego Zespołu Ekspertów do spraw Dermatologii, Lipiec 2009.

<http://luszczycza.org.pl/@pliki/stanowisko.pdf> [dostęp 15.07.2016]

²² Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN, and Psoriasis Patient Interview Study Group. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2015;1-8.

²³ Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol* 2014, 101, 455-472.

²⁴ Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Lipiec 2009.

<http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf> [dostęp 13.06.2016].

²⁵ Canadian Psoriasis Guidelines Addendum Committee. 2016 Addendum to the Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2009.

<http://cms.sagepub.com/content/early/2016/06/29/1203475416655705.full.pdf+html> [dostęp 30.11.2016 r.]

²⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg153> [dostęp: 13.06.2016].

²⁷ Lietlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. AWMF – Register Nr. 013/001. Klasse: S3.

²⁸ Wozel G, Klein E, Mrowietz U, *et al.* Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(1):70-74.

²⁹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/121/index.html> [dostęp: 13.06.2016].

³⁰ American Academy of Dermatology. Psoriasis clinical guideline. Topical therapy. <https://www.aad.org/practice-tools/quality-care/clinical-guidelines/psoriasis> [dostęp: 13.06.2016]

³¹ Szczegóły produktu leczniczego Enstilar. Decyzje do pozwolenia. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33977> [dostęp 28.11.2016 r.]

³² U.S. Food and Drug Administration. Enstilar (calcipotriene and betamethasone dipropionate) Foam. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207589Orig1s000TOC.cfm [dostęp 28.11.2016 r.]

³³ Szczegóły produktu leczniczego Enstilar. Charakterystyka. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33977> [dostęp 28.11.2016 r.]

³⁴ Koo J, Tying S, Werschler WP, *et al.* Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris--A randomized phase II study. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(2):120-7.

³⁵ LEO 90100-35. A phase 2 study comparing treatment with LEO 90100 with calcipotriol plus betamethasone ointment, LEO 90100 vehicle and ointment vehicle in subjects with psoriasis vulgaris. Clinical Study Report. LEO Pharma A/S. 10-Jun-2013.

http://leo-phar-ma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LEO-90100-35_CSR.pdf [dostęp: 17.07.2016]

³⁶ Lebwohl M, Tying S, Bukhalo M, *et al.* Fixed Combination Aerosol Foam Calcipotriene 0.005% (Cal) Plus Betamethasone Dipropionate 0.064% (BD) is More Efficacious than Cal or BD Aerosol Foam Alone for Psoriasis Vulgaris: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Three-arm, Phase 2 Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016 Feb;9(2):34-41.

³⁷ LEO 90100-7. A phase 2 study comparing treatment with LEO 90100 with betamethasone dipropionate in LEO 90100 vehicle and calcipotriol in LEO 90100 vehicle in subjects with psoriasis vulgaris. Clinical Study Report. LEO Pharma A/S. 19-Apr-2013.

http://leo-pharma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LEO-90100-7_CSR.pdf [dostęp: 17.09.2016]

³⁸ Paul C, Stein GL, Cambazard F et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016.

³⁹ LP0053-1003. A phase 3 trial comparing LEO 90100 aerosol foam with calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel, aerosol foam vehicle, and gel vehicle in subjects with psoriasis vulgaris (PSO-ABLE). Synopsis. LEO Pharma A/S. 11-Sep-2015.

<http://www.leo-pharma.com/Home/Research-and-Development/Clinical-trial-disclosure/Clinical-trial-summaries-and-reports/Clinical-trial-search/Psoriasis.aspx> [dostęp: 17.09.2016]

⁴⁰ Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, Pariser D, Xu Z, Olesen M, Østerdal ML, Stein Gold L. Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris--a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol*. 2015 Dec;14(12):1468-77.

⁴¹ Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P et al. The Aerosol Foam Formulation of the Fixed Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Improves the Health-Related Quality of Life in Patients With Psoriasis Vulgaris: Results from the Randomized PSO-FAST Study. *J Drugs Dermatol* 2016;15:981-987.

⁴² LP0053-1001. A phase 3 trial comparing once daily treatment with LEO 90100 calcipotriol 50 mcg/g plus betamethasone 0.5 mg/g (as dipropionate) with vehicle in subjects with psoriasis vulgaris (PSO-FAST). Clinical Study Report. LEO Pharma A/S. 04-Mar-2014.

http://leo-pharma.com/Files/Filer/LEO_corporate_downloads/Clinical%20trial%20summaries%20and%20reports/LP0053-1001_CSR.pdf [dostęp: 15.09.2016]

⁴³ ██████████ Kalcypotriol/betametazon (Enstilar®) w leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy. Analiza kliniczna. Warszawa 2016.

⁴⁴ Szczegóły produktu leczniczego Enstilar. Ulotka.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33977> [dostęp 28.11.2016 r.]

⁴⁵ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14 z dnia 26 marca 2012 r. w zakresie zasadności zakwalifikowania leku Daivobet® (calcipotriolum + betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (*psoriasis vulgaris*), jako świadczenia gwarantowanego.

⁴⁶ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Daivobet (calcipotrium+betamethasonum) żel (kod EAN 5909990948376), we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

⁴⁷ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Daivobet (calcipotrium+betamethasonum) żel (kod EAN 5909990948383), we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

⁴⁸ Rekomendacja nr 26/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Daivobet (calcipotriolum + betamethasonum) we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, u umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

⁴⁹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum) (kod EAN: 5909990948376) we wskazaniach: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych; miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

⁵⁰ Rekomendacja nr 130/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Daivobet, żel, 30 g; Daivobet, żel, 60 g, we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, u umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.

⁵¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2016 z dnia 13 czerwca 2016 roku w sprawie oceny leku Momecutan (furoinian mometazonu) kod EAN: 5909991137441, we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczycza, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

⁵² Rekomendacja nr 33/2016 z dnia 15 czerwca 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Momecutan, mometasoni furoas, maść, 1mg/g, 50g we wskazaniu: leczenie wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczycza, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

⁵³ Scottish Medicine Consortium. Published 12 September 2016 Product Update: calcipotriol 50 micrograms/g and betamethasone 0.5 mg/g cutaneous foam (Enstilar®) SMC No. (1182/16).

⁵⁴ Scottish Medicine Consortium. Calcipotriol and betamethasone dipropionate, 50 micrograms/g + 500 microgram/g gel (Xamidol) No. (559/09).

⁵⁵ Scottish Medicine Consortium. Re-submission. Calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment (Daivobet®). SMC Advice No. 09/02; 2005.

⁵⁶ Haute Autorité de Santé. Commission De La Transparence. Daivobet 50 µg/0,5 mg/g, gel Flacon de 60g (CIP : 389 693-6).

⁵⁷ Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Xamiol® 50 µg/0,5 mg/g gel. CIP: 389 697-1.

⁵⁸ Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Daivobet® 50 µg/0,5 mg/g ointment. CIP: 360 826-8.

⁵⁹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting Agenda. November 2016.

<https://www.endocrinesociety.org.au/documents/pbac-meeting-agenda-november-2016.pdf> [05.12.2016]

⁶⁰ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Calcipotriol + betamethasone dipropionate gel 50/500, 30g and 60g; Daivobet®. November 2015.

<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/calcipotriol-betamethasone-psd-november-2015.pdf> [dostęp: 15.06.2016]

⁶¹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Calcipotriol with betamethasone dipropionate, ointment, 50 micrograms - 500 micrograms (base) per g, Daivobet®, July 2009. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Completed_Calcipotriol_betamethasone_DAIVOBET_CSL_PBAC_PSD_5-4_2009-07_FINAL.pdf [dostęp: 15.06.2016]

⁶² Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110).

⁶³ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

⁶⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

⁶⁵ http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D07A [dostęp: 14.06.2016]

⁶⁶ Daivobet®, żel. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27232&AspxAutoDetectCookieSupport=1> [dostęp: 14.06.2016]

⁶⁷ Daivobet®, maść. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20153> [dostęp: 14.06.2016]

⁶⁸ Daivonex®, maść. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<https://imeds.pl/daivonex-50-mcg-g#charakterystyka> [dostęp 14.06.2016]

⁶⁹ Daivonex®, płyn na skórę. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<https://imeds.pl/daivonex-50-mcg-ml#charakterystyka> [dostęp 14.06.2016]

⁷⁰ Ministerstwo Zdrowia. Informator o lekach. Leki w Polsce.

<http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> [dostęp: 14.06.2016]

⁷¹ Kuterid®, Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<https://imeds.pl/kuterid-0-64-mg-g#charakterystyka> [dostęp 14.06.2016].

⁷² European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003329.pdf [dostęp 7.12.2016]