

Betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym (*Salbetan*[®], roztwór na skórę, 0,64 mg + 20 mg/g) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry u dorosłych – odpowiedź na pismo znak PLR.4600.1440.2017.5.MC; PLR.4600.1441.2017.5.MC

Cel opracowania

Uzupełnienie analityków *NUEVO HTA* do raportu HTA dla preparatu *Salbetan[®]* betamethasoni dipropionas acidum salicylicum, roztwór na skórę, (0,64 mg 20 mg)/ g, 1 butelka 50 ml, kod EAN 5909991254988 oraz dla preparatu *Salbetan[®]*, betamethasoni dipropionas acidum salicylicum, roztwór na skórę, (0,64 mg 20 mg)/ g, 1 butelka 100 ml, kod EAN 5909991254995, we wskazaniu: leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych zgodnie z uwagami AOTMiT (AOTMiT- OT.4330.5.2017.BK.9) zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia (dotyczy: zlecenia Ministra Zdrowia znak: PLR.4600.1440.2017.5.MC; PLR.4600.1441.2017.5.MC).

Odpowiedź na uwagi AOTMiT

Uwagi do całości analiz:

UWAGA 1

- 1) W przełożonych analizach (APD, AKL, AE, BIA) należy dodatkowo uwzględnić porównanie z następującymi technologiami opcjonalnymi:
- Maślanem hydrokortyzonu (produkt leczniczy Laticort 0,1%) z grupy limitowej „55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę – osłabej lub średniej sile działania”. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (Szepietowski 2012) w leczeniu owłosionej skóry głowy stosuje się „glikokortykosteroidy miejscowe o średniej lub dużej sile działania (...)”. Zgodnie z amerykańską oraz klasyfikacją miejscowych kortykosteroidów maślan hydrokortyzonu należy do grupy średnio-silnych miejscowych glikokortykosteroidów (Jaworek 2017), w związku z czym wykluczenie z grona komparatorów objętego refundacją leku Latocort 01,% jest nieuzasadnione.
 - glikokortykosteroidami w postaci kremów – flutykazonem i mometazonem. Wykluczenie ich ze względu na postać jest niewłaściwe, gdyż preparaty w postaci kremów mogą być stosowane przy leczeniu owłosionej skóry głowy – preparaty postaci kremu znajdują się wśród środków stosowanych w leczeniu owłosionej skóry głowy wymienionych w europejskich wytycznych (Ortonne 2009).

W analizach Wnioskodawcy wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMiT oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Ponadto, uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię eksperta medycznego.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań należy dokonać „porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.” Zatem zgodnie z powyższym analizy przygotowane dla Wnioskodawcy spełniają minimalne wymagania ww. rozporządzenia. Analizy dla Wnioskodawcy zawierają porównanie z dwiema technologiami alternatywnymi (kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci żelu oraz klobetazol w postaci roztworu na skórę). Wybrane komparatory stanowią jak najbardziej adekwatne komparatory ze względu, iż są substancjami refundowanymi w analizowanym wskazaniu, wskazywanymi przez wytyczne kliniczne oraz eksperta medycznego zaangażowanego w projekt przygotowany dla Wnioskodawcy.

Zarzut Agencji dotyczący nie uwzględnienia maślanu hydrokortyzonu oraz mometazonu oraz flutykazonu w postaci kremu jest bezzasadny.

Ponadto, wskazane przez Agencję ww. substancje nie zostały pominięte na etapie wyboru komparatora. Przygotowane analizy dla Wnioskodawcy zawierają argumenty świadczące o zasadności przyjętego postępowania (tj. APD. str. 38-42).

Maślan hydrokortyzonu jest wskazany w leczeniu wyłącznie łuszczycy zadawnionej i nie powinien stanowić przedmiotu analizy. Ponadto, nie został on wskazany przez eksperta medycznego jako preparat stanowiący aktualną praktykę kliniczną leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Preparaty w postaci kremu jak podkreśliła Agencja rekomendowane są wyłącznie przez wytyczne europejskie (Ortonne 2009). W pozostałych nowszych wytycznych klinicznych dot. leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy (tj. APD, str. 16-20) wskazuje się stosowanie preparatów w postaci żelu, pianek lub roztworów ze względu na utrudnioną aplikację jaką jest owłosiona skóra głowy. Potwierdzeniem powyższego są polskie wytyczne Szepietowski 2012, które rekomendują w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy (ze względu na miejsce występowania zmian łuszczycowych) średnie i silne GKS w postaci roztworów lub pianek.

Biorąc pod uwagę powyższe, przyjęte w analizach Wnioskodawcy komparatory spełniają jak najbardziej minimalne wymagania. Zarzut ze strony Agencji o pominięciu innych technologii opcjonalnych (tj. hydrokortyzonu, mometazonu, flutykazonu) jest bezzasadny.

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

BETAMETAZON W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM (SALBETAN[®], ROZTWÓR NA SKÓRĘ, 0,64 MG + 20 MG/G) W LECZENIU ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY U DOROSŁYCH

UWAGA 2

- 2) „Wyników badania *Hillstrom 1982* nie można potraktować jako dowodu naukowego potwierdzającego wyższą skuteczność BET/SAL w porównaniu do KLO. Jedyna zaobserwowana w badaniu różnica istotna statystycznie dotyczy zmniejszenia świądu, przy czym w publikacji źródłowej nie podano wartości liczbowych dla wyników dotyczących tego punktu końcowego uzyskanych w poszczególnych ramionach badania, a jedynie informację, że był to jedyny symptom, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść BET/SAL. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie ani pozostałych punktów końcowych. Konkluzją autorów publikacji jest, że badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w skuteczności BET/SAL i KLO poza działaniem przeciwświądowym. Zatem wnioskowanie w przedłożonych analizach o wyższości BET/SAL nad KLO nie jest zasadne. W związku z powyższym w AE dla porównania BET/SAL vs KLO zasadne jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów zamiast analizy kosztów-użyteczności.”

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wytyczne AOTMiT oraz rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań nie definiują precyzyjnie, czym jest uzyskanie wyższości ocenianej technologii nad innymi technologiami medycznymi.

Jak słusznie wskazała Agencja, wyniki badania *Hilstrom 1982* nie zostały przez ich autorów wystarczająco opisane. Jednak wniosek jest jednoznaczny.

Wyniki dla świądu, w którym wykazano wyższość BET/SAL nad KLO zostały przedstawione za pomocą wartości p (poziom istotności statystycznej). Wartość p jest parametrem, pozwalającym na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora. Ocenia wystąpienie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, a zatem pozwala wnioskować o wyższości.

Zatem nie można stwierdzić, iż autorzy badania *Hilstrom 1982* nie wykazali wyższości BET/SAL nad KLO za pomocą wartości p ($p < 0,05$).

Należy również podkreślić, iż Ustawa, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz wytyczne AOTMiT nie wskazują, w jakim analizowanym punkcie końcowym należy uzyskać wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem.

Jak słusznie podkreśliła Agencja, głównym punktem końcowym w analizowanych badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji była odpowiedź na leczenie w ocenie badaczy. Należy jednak zwrócić uwagę, iż łuszczyca jest chorobą znacznie obniżającą jakość życia. W badaniu

Hillström 1982 analizowano poprawę zmian łuszczykowych, w tym świąd skóry. Liczne dowody naukowe wskazują, iż czynnikiem negatywnie wpływającym, na jakość życia pacjentów z łuszczyką była obecność świądu. W APD oraz AKL przygotowanych dla Wnioskodawcy odniesiono się do powyższego zagadnienia (tj. APD str. 11; 45-46 oraz AKL str. 98-99). Potwierdza to również ekspert medyczny, który wskazuje, że świąd jest istotnym punktem końcowym w omawianej jednostce chorobowej, w szczególności w kontekście jakości życia.

Biorąc pod uwagę powyższe zarzut Agencji odnośnie braku możliwości wykazania wyższości BET/SAL nad KLO na podstawie badania *Hilstrom 1982* jest nieuzasadniony.

UWAGA 3

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W BIA wykorzystano nieaktualne na dzień złożenia wniosku komunikaty DGL NFZ – w dn. 20.10.2017 opublikowano dane refundacyjne za okres styczeń-lipiec 2017;

W związku z prośbą Agencji, analiza BIA została zaktualizowana o dane za okres styczeń-lipiec 2017. Aktualizacja jest zamieszczona w głównym dokumencie BIA.

ANALIZA KLINICZNA

UWAGA 1

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Do analizy włączono jedynie badania, w których „ocena skuteczności i bezpieczeństwa została przedstawiona dla okresu leczenia wynoszącego nie dłużej niż 4 tyg.” (AKL s. 35), pomimo braku takiego ograniczenia w kryteriach włączenia i wykluczenia (AKL s. 13-14).”

W AKL przygotowanym dla Wnioskodawcy przedstawiono wszystkie zidentyfikowane dowody naukowe dla ocenianej interwencji niezależnie od czasu obserwacji, tj. na etapie systematycznego wyszukiwania nie zawężono się względem okresu obserwacji. (tj. AKL str. 31-36). Zawężenie okresu obserwacji wynikało z podjętego podejścia analitycznego, które umożliwiło przedstawienie analizy porównawczej dla BET/SAL vs KLO oraz KAL/BET. Ponadto, należy podkreślić, iż odnaleziono wyłącznie badania dla ocenianej interwencji w okresie obserwacji wynoszącym do 4 tyg. co jest zgodne

z zapisem ChPL dla preparatu *Salbetan*[®] oraz opinią eksperta medycznego. Faktycznie na etapie tworzenia kryteriów włączenia i wykluczenia nie przedstawiano informacji o zawężeniu okresu obserwacji, jednak w dalszej części AKL wyjaśniono dokładnie zastosowane podejście analityczne.

Zatem przygotowany przegląd systematyczny dla Wnioskodawcy wymienia wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne bez zawężenia na okres obserwacji.

UWAGA 2

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4. ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia). 3 W AKL nie przedstawiono kwerend wyszukiwania dla porównania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL) z klobetazolem (KLO).”

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących zarówno jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej jak i poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Mając powyższe na uwadze autorzy raportu zidentyfikowali wszystkie dowody naukowe dla analizowanej interwencji.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne *Hillström 1982* bezpośrednio porównujące BET/SAL z KLO w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy. Ze względu, iż nie odnaleziono RCT dla porównania BET/SAL vs KAL/BET przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla KAL/BET pod kątem identyfikacji badań dla przeprowadzenia analizy pośredniej. Powyższe informacje zawarte są w AKL Wnioskodawcy (str. 31-36 oraz str. 113-118).

Zatem biorąc pod uwagę powyższe zarzut Agencji dotyczący braku uwzględnienia kwerend wyszukiwania dla porównania betametazonu w połączeniu z kwasem salicylowym (BET/SAL) z klobetazolem (KLO) jest bezzasadny.

UWAGA 3

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Do analizy włączano tylko wyniki dotyczące 4-tygodniowego okresu obserwacji, co nie zostało wystarczająco uzasadnione, w związku, z czym nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa dla kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem (KAL/BET).”

Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby analizy włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji. Wyniki dla ocenianej interwencji BET/SAL zarówno dla punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa zostały przedstawione dla okresu obserwacji wynoszącego do 4 tyg.

Wyniki dla profilu bezpieczeństwa w badaniach klinicznych dla KAL/BET zostały przedstawione wyłącznie dla 8-tygodniowego okresu obserwacji. Zatem przedstawienie wyników dla KAL/BET uniemożliwi jego porównania względem ocenianej interwencji (BET/SAL). Ponadto, istnieje możliwość przeszacowania wyników na korzyść ocenianej interwencji (BET/SAL) względem komparatora. Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie bezpieczeństwa w AKL zostały przedstawione wyniki wyłącznie dla BET/SAL. Należy dodatkowo podkreślić, iż preparat zawierający KAL/BET w postaci żelu był już przedmiotem oceny AOTMiT. W trakcie prac nad niniejszym projektem nie zidentyfikowano żadnych nowych doniesień naukowych analizujących profil bezpieczeństwa KAL/BET w postaci żelu w krótkim okresie obserwacji (4 tyg.) w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Zatem powielanie wyników dla bezpieczeństwa KAL/BET dla 8 tyg. okresu obserwacji jest bezzasadne. Jednak mając na uwadze, wskazaną przez Agencję uwagę, autorzy raportu przedstawili w załączniku do uzupełnienia w formie tabelarycznej zestawienie wyników z 3 badań dla KAL/BET (*Jemec 2008, Kragballe 2009, van de Kerkhof 2009*).

Jednak, należy podkreślić, iż przedstawione dane nie wnoszą nowej wartości do analizy przygotowanej dla Wnioskodawcy.

ANALIZA EKONOMICZNA:

UWAGA 1

„Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6). Brak spójności między AE a BIA odnośnie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. W AE przyjęto prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie na poziomie 0,84 dla BET/SAL i 0,60 dla KLO w oparciu o odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie z badania Hilström 1982. Jednakże różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej i z tego względu w BIA założono odsetek odpowiedzi na leczenie na tym samym poziomie 72% (średnia ważona dla ramienia BET/SAL i KLO z badania Hilström 1982).”

Zestawienie założeń, na podstawie, których dokonano szacowań w AE znajdują się w rozdziale 8.3.3. w tabelach zbiorczych 24-29 oraz w poprzedzających je rozdziałach.

Jak wyjaśniono w załączniku 11.4. Liczba nawrotów choroby – założenia kalkulacji w analizie BIA założenie odsetka odpowiedzi na leczenie na tym samym poziomie (72%) dla ramienia BET/SAL oraz KLO było zastosowane

w BIA i podyktowane jedynie potrzebą estymacji liczby nawrotów na rok dla tych interwencji bez różnicowania między nimi tego parametru:

„Średnią liczbę nawrotów choroby na rok zaczerpnięto z modelu skonstruowanego w programie TreeAge® Pro na potrzeby analizy ekonomicznej oceniającej efektywność kosztową porównywanych interwencji. W tabeli poniżej zestawiono wartości wejściowe użyte przy kalkulacji liczby nawrotów wraz z podaniem źródła danych. Na liczbę nawrotów zaczerpniętą z modelu ma wpływ również prawdopodobieństwo remisji dla poszczególnych interwencji. W celu uniknięcia zróżnicowania liczby nawrotów w ramieniu BET/SAL oraz KLO, gdyż ryzyko nawrotu dla tych interwencji jest równe i pochodzi z tego samego badania (64,5% (=1-35,5%) w okresie miesiąca od remisji choroby oraz 91,89% w okresie pół roku po wystąpieniu remisji choroby [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]), założono odsetek odpowiedzi na leczenie na tym samym poziomie (średnia ważona dla ramienia BET/SAL i KLO z badania Hilström 1982 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]). „

Tabela 1 Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie (remisji) oraz odsetka wystąpienia nawrotów wykorzystane w modelu przy kalkulacji liczby nawrotów na rok na pacjenta

Parametr	BET/SAL	KAL/BET	KLO	Źródła danych
Odpowiedź na leczenie	72,00%	59,14%	72,00%	Hilström 1984 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]; metaanaliza proporcji na podstawie danych z badań: Jemec [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.], Kragballe [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.], van de Kerkhof [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]
Nawrót w pierwszym cyklu po leczeniu	51,18%	25,31%	51,18%	Poulin 2010 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.], Kragballe [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]
Nawrót w kolejnych cyklach po leczeniu	25,16%	25,31%	25,16%	Poulin 2010 [5], Kragballe [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

BETAMETAZON W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM (SALBETAN®, ROZTWÓR NA SKÓRĘ, 0,64 MG + 20 MG/G) W LECZENIU ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY U DOROSŁYCH

Ponadto należy podkreślić, iż parametr ten (uzyskanie odpowiedzi na leczenie na poziomie 72%) był w analizie ekonomicznej testowany w ramach analizy wrażliwości.

UWAGA 2

„W zakresie porównania BET/SAL z KAL/BET oraz BET/SAL z KLO zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy. Przedłożona analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań wyszczególnionych w § 5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia”.

Odniesienie do Art. 13 ustawy zostało zawarte w AE w rozdziale 6.4.:

„Zgodnie z Art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w Art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W przypadku analizowanego leku w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [36]. Analiza kliniczna [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.] zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku BET/SAL w postaci roztworu na skórę nad KLO w postaci roztworu na skórę (Hilström 1982 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]].”

Warto ponadto podkreślić, że jak wynika z przeprowadzonej analizy ekonomicznej interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest BET/SAL, natomiast spośród rozważanych komparatorów - KLO, z którym to wykazujemy wyższość istotną statystycznie dla istotnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest świąd.

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET:

UWAGA 1

„BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa

w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). W BIA nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia przyjętych w analizie udziałów w rynku dla komparatorów w scenariuszu nowym. W oparciu o opinię eksperta założono, że „po wprowadzeniu refundacji BET/SAL populacja pacjentów stosujących KAL/BET spadnie o 30%, natomiast populacja pacjentów stosujących KLO o 70%” (BIA s. 29). Należy zwrócić uwagę, że oznacza to w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego znacznie większy spadek udziałów w rynku tańszego z komparatorów. Przedstawione w BIA uzasadnienie nie jest wystarczające. Ponadto, ze względu na dostępność na rynku preparatów zawierających betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym, które nie są objęte Obwieszczeniem MZ, zasadnym byłoby wykorzystanie danych sprzedażowych IMS Health Polska w celu przeprowadzenia oszacowań dotyczących struktury rynku i założeń odnośnie do przejęcia rynku w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet (uwzględniono jedynie dane dla leków Belosalic i Diprosalic, natomiast dostępny jest także Bedicort salic).”

Założenia, na podstawie, których dokonano szacowań w BIA zestawiono w rozdziale 5. W analizie BIA wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Wykorzystano opinię eksperta medycznego do szacowania odbioru udziałów w scenariuszu nowym produktom dotychczas refundowanym, gdyż na podstawie danych sprzedażowych było to niemożliwe ze względu na objęcie refundacją nowej substancji czynnej i braku wystarczających danych sprzedażowych oraz dostępności na rynku refundowanym substancji o różnych postaciach, właściwościach oraz podnoszonych w zróżnicowany sposób w wytycznych leczenia łuszczycy owłosionej skóry głowy. Należy podkreślić, że założenie znacznie większego spadku udziałów w rynku tańszego z komparatorów nie jest działaniem na korzyść ocenianej interwencji. Ze względu na dostępność na rynku preparatów zawierających betametazon w połączeniu z kwasem salicylowym, które nie są objęte Obwieszczeniem MZ, wykorzystano dane sprzedażowe IMS Health Polska w celu przeprowadzenia oszacowania wielkości sprzedaży produktu *Salbetan* w scenariuszu nowym „kosztem” spadku sprzedaży produktów nierefundowanych dotychczas zawierających substancję czynną BET/SAL. Zgodnie z sugestią Agencji uzupełniono i uwzględniono również dane dla *Bedicort salic* obok już wcześniej uwzględnionych danych dla *Belosalic* i *Diprosalic*.

ZAŁĄCZNIK DO UZUPEŁNIENIA

1. Profil bezpieczeństwa dla KAL/BET

Profil bezpieczeństwa KAL/BET w populacji pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy został przedstawiony w 3 badaniach klinicznych (*Jemec 2008, van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009*). Okres obserwacji z badań wynosił 8 tyg. Szczegółowe dane w formie tabelarycznej poniżej.

Tabela 2 Rezygnacje z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, KAL/BET (*Jemec 2008, van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009*)

Badanie	Okres obserwacji	N	n	%
Rezygnacje z powodu zdarzeń niepożądanych				
<i>Jemec 2008</i>	8 tyg.	541	8	1,5
<i>Kragballe 2009</i>		207	2	1,0
<i>van de Kerkhof 2009</i>		568	4	0,7

Tabela 3 Zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane występujące w obrębie zmian skórnych, KAL/BET (*Jemec 2008, van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009*)

Badanie	Okres obserwacji	N	n	%
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>Jemec 2008</i>	8 tyg.	530	183*	34,5
<i>Kragballe 2009</i>		206	71	35,5
<i>van de Kerkhof 2009</i>		563	218	38,7
Zdarzenia niepożądane związane lub prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem				
<i>Kragballe 2009</i>		206	7	3,4
Zdarzenia niepożądane występujące w obrębie zmian skórnych				
<i>Jemec 2008</i>	8 tyg.	530	25^	13,2
<i>Kragballe 2009</i>		206	7	3,4
<i>van de Kerkhof 2009</i>		563	35	6,2

^1 pacjent mógł doświadczyć więcej niż 1 zdarzenie niepożądane; *większość odnotowywanych zdarzeń niepożądanych nie była związana z odnotowywanymi zdarzeniami niepożadanymi

Tabela 4 Zdarzenia niepożądane skalsyfikowane wg MedDRA, KAL/BET (*Jemec 2008, van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009*)

Badanie	Okres obserwacji	N	n	%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Jemec 2008</i>	8 tyg.	530	19*	3,6*

Badanie	Okres obserwacji	N	n	%
<i>van de Kerkhof 2009</i>		563	31*	5,5*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Jemec 2008</i>	8 tyg.	530	1	0,2
<i>van de Kerkhof 2009</i>		563	0	0
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>van de Kerkhof 2009</i>	8 tyg.	563	1	0,2
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Jemec 2008</i>	8 tyg.	530	4*	0,7*
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>van de Kerkhof 2009</i>	8 tyg.	563	1	0,2
<i>Jemec 2008</i>		530	3*	0,6*

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 5 Poszczególne zdarzenia niepożądane, KAL/BET (*Jemec 2008, van de Kerkhof 2009, Kragballe 2009*)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n	%
<i>van de Kerkhof 2009</i>				
Świąd	8 tyg.	563	12	2,1
Uczucie pieczenia skóry		563	1	0,2
Nadwrażliwość		563	1	0,2
Zwiększona wrażliwość skóry		563	1	0,2
Zapalenie mieszków włosowych		563	3	0,5
Wysypka kropkowa		563	1	0,2
Trądzik		563	1	0,2
Łysienie		563	2	0,4
Zapalenie skóry		563	1	0,2
Złuszczające zapalenie skóry		563	1	0,2
Nieprawidłowości w strukturze włosów		563	1	0,2
Słabe owłosienie		563	1	0,2
Zlokalizowane reakcje skórne		563	1	0,2
Ból w obrębie skóry		563	3	0,5
Łuszczyca		563	1	0,2
Suchość skóry		563	1	0,2
Przerost skóry		563	1	0,2
Podrażnienie skóry		563	3	0,5
Uczucie napięcia skóry		563	1	0,2

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ
BETAMETAZON W POŁĄCZENIU Z KWASEM SALICYLOWYM (SALBETAN[®], ROZTWÓR NA SKÓRĘ, 0,64 MG + 20 MG/G) W LECZENIU ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY U DOROSŁYCH

Punkt końcowy	Okres obserwacji	N	n	%
<i>Kragballe 2009</i>				
Świąd	8 tyg.	206	1	0,5
Uczucie pieczenia miejscu iniekcji		206	1	0,5
Uczucie pieczenia		206	2	1,0
Uraz skóry		206	1	0,5
Suchość skóry		206	1	0,5
Łuszczyca		206	1	0,5
<i>Jemec 2008</i>				
Uczucie pieczenia w miejscu iniekcji	8 tyg.	530	1	0,2
Zapalenie mieszków włosowych		530	2	0,4
Wszawica		530	1	0,2
Uczucie pieczenia		530	2	0,4
Parestezje		530	1	0,2
Kontaktowe zapalenie skóry		530	1	0,2
Wyprysk kontaktowy		530	1	0,2
Świąd		530	15	2,8
Wysypka		530	1	0,2
Uczucie pieczenia skóry		530	1	0,2