



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
utworzenia odrębnej grupy limitowej
dla produktu leczniczego Enstilar**

Opracowanie dla Rady Przejrzystości

Nr: OT.4320.28.2020

Data ukończenia: 23 września 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BMD	betametazon
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
CAL	kalcyptriol
CAL/BMD	kalcyptriol w skojarzeniu z betametazonem
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	kwestionariusz do oceny wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia u pacjentów z chorobami dermatologicznymi (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz do oceny jakości życia
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mPASI	zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczyicy i pola zmian (ang. <i>modified Psoriasis Area and Severity Index</i>)
mPASI-50	redukcja wskaźnika mPASI o 50%
mPASI-75	redukcja wskaźnika mPASI o 75%
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PaGA	odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment</i>)
PGA/IGA	odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (ang. <i>Physician's/ Investigator's Global Assessment</i>)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PQoL-12	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z łuszczycą (ang. <i>Psoriasis Quality of Life Questionnaire</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTTS	czas do uzyskania powodzenia leczenia (ang. <i>time to achieving treatment success</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny technologii medycznych.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Historia korespondencji w sprawie	6
2.2. Obecne i proponowane warunki refundacji	7
2.3. Charakterystyka preparatu Enstilar	8
2.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3. Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.....	11
3.1. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.1.1.4. Dane na podstawie AWA OT.4350.4.2017	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.3. Dodatkowe informacje	19
4. Analiza konsekwencji finansowych proponowanej zmiany.....	20
5. Podsumowanie	23
6. Źródła.....	25
7. Załączniki.....	26

1. Informacje o zleceniu

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.09.2020
przekazującego zlecenie PLR.4504.805.2020.2.JKB

Przedmiot zlecenia (art. 31 n pkt 5) ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - Zlecenie dotyczy przygotowania opracowania obejmującego ocenę możliwości utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Enstilar

Oceniana technologia i podmiot odpowiedzialny:

- Enstilar, (50 µg+0,5 mg)/g, piana na skórę, Calcipotriolum + Betamethasone dipropionate, 1 poj. 60 g, GTIN 05909991283599
 - LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania
-

Kategoria dostępności refundacyjnej leku (zgodnie z art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Proponowana zmiana:

- utworzenie odrębnej grupy limitowej
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Historia korespondencji w sprawie

Pismem z dnia 11 września 2020 r. znak PLR.4504.805.2020.2.JKB (data wpływu do AOTMiT 11.09.2020 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398) zlecił przygotowanie Agencji przygotowanie materiałów analitycznych oraz na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) oraz w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w zakresie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, piana na skórę (50 µg+0,5 mg)/g, 60 g, GTIN 05909991283599.

2.2. Obecne i proponowane warunki refundacji

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), produkt leczniczy Enstilar jest refundowany w ramach listy A (leki dostępne w aptece na receptę) w grupie limitowej 18.3, „Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę”. Do ww. grupy limitowej włączono również dwa inne preparaty: Daivobet (żel) i Psotriol (maść). Charakterystykę leków włączonych grupy limitowej 18.3 oraz warunki ich refundacji na podstawie odpowiednich ChPL i Obwieszczenia MZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Produkty lecznicze refundowanej w ramach grupy limitowej 18.3, „Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę”. Koszty podano w PLN.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji refundacyjnej	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania do stosowania [ChPL]	PO	WDS
Calcipotriolum + Betamethasonum	Enstilar, piana na skórę, (50 µg+0,5 mg)/g	60 g	05909991283599	2019-09-01	155,93	163,73	177,33	115,66	Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych	Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.	30%	96,37
	Daivobet, żel, (50 µg+0,5 mg)/g	1 but. po 30 g	05909990948376	2018-11-01	72,36	75,98	85,58	57,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<u>Leczenie miejscowe łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych.</u> Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.	30%	45,10
	Daivobet, żel, (50 µg+0,5 mg)/g	1 but. po 60 g	05909990948383	2018-11-01	144,72	151,96	165,56	115,66		30%	84,60	
	Psotriol, maść, (50 µg+0,5 mg)/g (podstawa limitu finansowania)	1 tuba po 60 g	05909991409999	2020-09-01	97,20	102,06	115,66	115,66		<u>Leczenie miejscowe stabilnej łuszczycy pospolitej (zwykłej) poddającej się leczeniu miejscowemu u dorosłych.</u>	30%	34,70

CD - Cena detaliczna; CHB - Cena hurtowa brutto; PO - Poziom odpłatności; UCZ - Urzędowa cena zbytu; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF - Wysokość limitu finansowania.

Komentarz Agencji:

Analizując zapisy wskazań refundacyjnych można wyróżnić grupę pacjentów, którzy potencjalnie zmuszeni są do stosowania produktu leczniczego Enstilar – pacjenci z niestabilną łuszczycą zlokalizowaną poza owłosioną skórą głowy.

Proponowana zmiana polega na utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla leku Enstilar w postaci piany na skórę.

Zgodnie z art. 15 ust 3 pkt 1 ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

2.3. Charakterystyka preparatu Enstilar

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Enstilar, (50 µg+0,5 mg)/g, piana na skórę, Calcipotriolum + Betamethasone dipropionate, 1 poj. 60 g, kod EAN 5909991283599
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 01.07.2016 r. URPL, w ramach procedury zdecentralizowanej (ang. Decentralized Procedure, DCP)
Kod ATC	D05AX52 (leki przeciwłuszczycowe; inne leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego zawierające kalcyptriol)
Substancja czynna	Kalcyptriol + betametazonu dipropionainu
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.
Dawkowanie	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. W wyniku jednego pełnego przyciśnięcia dozownika przez około 1 minutę jest dostarczane 15 g produktu. Dwusekundowa aplikacja dostarcza około 0,5 g. Wskazówką może być fakt, iż 0,5 g piany powinno wystarczyć do pokrycia powierzchni w przybliżeniu równej wie kości dorosłej dłoni. W przypadku stosowania innych stosowanych miejscowo produktów zawierających kalcyptriol jednocześnie z produktem Enstilar, całkowita dawka kalcyptriolu z obu produktów nie powinna być większa niż 15 g na dobę. Powierzchnia skóry leczonej nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała
Droga podania	Do stosowania na skórę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt Enstilar w postaci piany łączy działania farmakologiczne dwóch substancji: kalcyptriolu jednowodnego – syntetycznego analogu witaminy D3 i betametazonu dipropionainu - syntetycznego kortykosteroidu. W łuszczycy witamina D i jej analogi działają głównie poprzez hamowanie proliferacji i indukowanie zróżnicowania się keratynocytów. Zasadniczy antyproliferacyjny mechanizm działania witaminy D na keratynocyty polega na indukowaniu hamowania transformującego czynnika wzrostu β i inhibitorów cyklino-zależnych kinaz z następowym zahamowaniem wzrostu w fazie G1 cyklu komórkowego oraz regulację w dół (ang. down-regulation) dwóch czynników proliferacyjnych — odpowiedzi na wczesny wzrost 1 (ang. early growth response factor 1) oraz polokinazy -2 (ang. polo-I ke kinase-2). Dodatkowo, witamina D wykazuje działanie immunomodulujące, hamując aktywację i różnicowanie komórek Th17/Th1 i indukując odpowiedź Th2/Threg. Kortykosteroidy w łuszczycy hamują układ immunologiczny, zwłaszcza prozapalne cytokiny i chemokiny, a tym samym hamują aktywację komórek T. Na poziomie komórkowym, kortykosteroidy działają poprzez wewnątrzkomórkowy receptor glikokortykoidowy i ich działanie przeciwzapalne jest wynikiem transrepresji prozapalnych czynników transkrypcji, takich jak jądrowy czynnik κB, aktywator proteiny-1 i czynnik regulujący interferon-3. Stosowane w skojarzeniu kalcyptriol jednowodny i betametazonu dipropionainu wykazują silniejsze działanie przeciwzapalne i antyproliferacyjne, niż każdy z tych składników osobno.

Źródło: ChPL Enstilar

Produkt leczniczy Enstilar został dopuszczony do obrotu w ramach procedury zdecentralizowanej. Jest to typ procedury rejestracyjnej stosowanej, gdy wnioskowany produkt leczniczy nie został jeszcze dopuszczony w żadnym z państw członkowskich UE. W takim przypadku podmiot odpowiedzialny wskazuje państwo referencyjne – RMS (ang. Reference Member State), którego rolą jest sporządzenie raportu oceniającego. Państwa zainteresowane – CMS (ang. Concerned Member States) wydają swoją decyzję na podstawie raportu oceniającego przygotowanego przez RMS.

Na stronie internetowej HMA¹ (Hheads of Medicines Agencies) odnaleziono informację, iż RMS dla produktu leczniczego Enstilar jest Dania. Odnaleziono także zaktualizowany 10 września 2020 r. dokument SPC² (Summary of Product Characteristics – ChPL), w którym zawarto zmienione dawkowanie w stosunku do dawkowania przedstawionego w ChPL Enstilar zatwierdzonym przez URPL. Najważniejsze informacje dot. Zawartego w SPC Enstilar dawkowania przedstawiono poniżej:

¹ <http://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/47277> [dostęp: 21.09.2020 r.]

² https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2478_001_FinalSPC.pdf [dostęp: 21.09.2020 r.]

Dawkowanie SPC Enstilar:**Zaostrzenie choroby (ang. flare treatment)**

Pianę Enstilar należy nakładać na dotknięty obszar raz dziennie. Zalecany okres kuracji to 4 tygodnie. Jeśli po tym okresie konieczne jest kontynuowanie lub wznowienie leczenia, należy je kontynuować po kontroli lekarskiej i pod regularnym nadzorem.

Długotrwałe leczenie podtrzymujące

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź po 4 tygodniach leczenia produktem Enstilar raz na dobę, kwalifikują się do długotrwałego leczenia podtrzymującego. Enstilar należy nakładać dwa razy w tygodniu, przez dwa dni nie następujące po sobie, na miejsca wcześniej dotknięte łuszczycą zwyczajną. Pomiedzy aplikacjami powinno minąć 2-3 dni bez leczenia Enstilar.

Jeśli wystąpią oznaki nawrotu, należy ponownie rozpocząć leczenie nawrotów choroby, jak opisano powyżej.

Komentarz Agencji:

SPC Enstilar zatwierdzona 10 września 2020 r. precyzuje dawkowanie dla stosowania długotrwałego produktu Enstilar, wskazując na możliwość jego stosowania powyżej 4 tyg. u pacjentów, u których po tym okresie wystąpiła odpowiedź na leczenie. W ChPL Enstilar wskazane jest wyłącznie, iż zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie. Należy mieć na uwadze, iż obowiązującym w Polsce na dzień ukończenia raportu dokumentem jest zatwierdzony przez URPL ChPL Enstilar.

2.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Enstilar był przedmiotem oceny AOTMiT w 2017 roku, był oceniany w przedmiocie objęcia refundacją, w aptece na receptę w ramach nowej grupy limitowej, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W Stanowisku Rady przejrzystości oraz w rekomendacji Prezesa Agencji przedstawiono odmienny pogląd na temat utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Enstilar. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu leczniczego Enstilar

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku*</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uznaje za zasadne objęcie refundacją</u> produktu leczniczego Enstilar (calcipotriolum + betamethasonum), 50µg +0,5mg/g, piana na skórę 60 g, kod EAN: 5909991283599, we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych, w ramach grupy limitowej 18.3 Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia wnioskowanym lekiem do kosztów leczenia preparatem w formie żelu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dowody naukowe potwierdzają porównywalną skuteczność preparatów zawierających calcipotriolum + betamethasonum w formie żelu i piany w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej u dorosłych.</p> <p>Szansa uzyskania powodzenia na leczenie w ocenie badacza nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami (CAL/BDM piana vs CAL/BDM żel, jak również CAL/BDM piana vs CAL/BDM maść), a punkt ten był pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach randomizowanych włączonych do analizy klinicznej.</p> <p>Wykazano również brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAL/BDM w postaci piany a preparatami złożonymi w postaci żelu i maści w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy służących do oceny jakości życia (DLQI, EQ-5D Index, EQ VAS, PQoL-12). Nie było również różnicy między grupą piany i żelu w zakresie szansy uzyskania istotnej klinicznie poprawy kwestionariusza DLQI.</p> <p>Jedynie w przypadku szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie piany niż w grupie żelu po 12 tygodniach leczenia. Ponadto, w badaniu PSO-ABLE wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania 50- i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI po 12 tygodniach leczenia w grupie piany w porównaniu do żelu (choć zmiana wyniku kwestionariusza mierzona za pomocą zmiennej ciągłej nie różniła się istotnie statystycznie między grupami).</p> <p><u>Brak jest dobrze udokumentowanych cech szczególnych, które w sposób przekonujący uzasadniałyby utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu zawierającego kalcypotriol + betametazon w formie piany.</u></p>
<p>Rekomendacja Prezesa nr 26/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku**</p>	<p>Prezes Agencji <u>rekomenduje objęcie refundacją</u> produktu leczniczego Enstilar, calcipotriolum + betamethasonum, 50µg +0,5mg/g, piana na skórę 60 g we wskazaniu leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych, pod warunkiem ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka pozwalającego zabezpieczyć wydatki płatnika publicznego na obecnym poziomie.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>produktu leczniczego Enstilar.</p> <p>Analiza kliniczna wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie refundowanym komparatorem w postaci żelu w zakresie m.in. redukcji wskaźników mPASI o 50% i 70% oraz poprawy jakości życia (dla szansy uzyskania wyniku DLQI od 0 do 1 i w domenach podrażnienie skóry i pewność siebie w kwestionariuszu oceny jakości życia), <u>co uzasadnia jej refundację w ramach nowej grupy limitowej.</u> Należy przy tym mieć na uwadze, że istotnym ograniczeniem analizy jest fakt, że badania włączone do przeglądu przedstawiają wyniki dla pacjentów, którzy stosowali wnioskowaną technologię na gładkiej skórze tułowia i kończyn. Natomiast zarejestrowane i wnioskowane wskazanie leku Enstilar nie precyzuje, na których obszarach ciała możliwe jest stosowanie preparatu. Istnieje zatem obszar niepewności co do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii m.in. na owłosionej skórze głowy, dłoniach i stopach oraz paznokciach.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe i skuteczniejsze w obu perspektywach. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności znajduje się poniżej progu opłacalności, co świadczy o efektywności kosztowej technologii. Należy przy tym mieć na uwadze ograniczenia analizy ekonomicznej, takie jak: brak spójności z analizą kliniczną pod względem komparatorów oraz nie uwzględnienie rzeczywistych kosztów terapii preparatem Daivobet.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet (w 2 letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ), objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatn ka publicznego w wysokości 8 mln zł i 9,9 mln zł w kolejnych latach refundacji. Natomiast z perspektywy wspólnej wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje wzrost wydatków w wysokości 10,8 mln zł i 13,3 mln zł w kolejnych latach.</p> <p>Obliczenia własne Agencji wskazują, że ponoszony przez pacjenta koszt terapii lekiem Enstilar jest niższy niż w przypadku leczenia żelem Daivobet. Jednakże różnica w kosztach omawianych terapii pokrywana jest z budżetu płatn ka publicznego. Biorąc powyższe na uwadze, zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, który sprawi, że terapia omawianą technologią będzie wiązała się z podobnym kosztem ze strony płatnika publicznego co leczenie produktem Daivobet żel (np. poprzez payback).</p>

*https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/019/SRP/U_16_131_170424_stanowisko_42_Enstilar_calcipotriolum_betamethas_onum_art_35.pdf [dostęp: 18.09.2020 r.]

**https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/019/REK/RP_Enstilar_26_2017.pdf [dostęp: 18.09.2020 r.]

3. Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny

3.1. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1.1. Przegląd Agencji

3.1.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Enstilar, stosowanego w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej u dorosłych, wykonano aktualizację przeglądu przedstawionego w raporcie HTA³ dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Enstilar ocenianym przez Agencję [Zlecenie 019/2017 w BIP AOTMiT] poprzez przeszukanie bazy informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.09.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 7 niniejszego opracowania. Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z łuszczycą zwyczajną	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	Kalcypotriol + betametazon w postaci piany	
Komparator (C)	Kalcypotriol + betametazon w postaci maści lub żelu	
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności wyszukiwano opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy) oraz badania RCT w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych lub RCT do analizy włączane były dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu wiarygodności	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	Publikacje w pełnym tekście, Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

3.1.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące prace spełniające kryteria włączenia:

- Griffiths 2018 – porównanie dotyczące jakości życia (HRQoL) u pacjentów z łagodną-ciężką łuszczycą zwykłą (obejmującą 2-30% powierzchni ciała) w okresie 12 tygodni leczenia skojarzonego kalcypotriol + betametazon (Cal/BD) w formie piany vs w formie żelu. Dane pochodzą z RCT PSO-ABLE (badanie wieloośrodkowe (Europa, USA), randomizowane, III fazy, pojedynczo zaślepione, hipoteza non-inferiority). HRQoL oceniano za pomocą kwestionariuszy: Dermatology Life Quality Index (DLQI), EuroQoL-5D-5L-PSO (EQ-5D) i Psoriasis QoL (PQoL-12).
- Hong 2017 – badanie oceniające właściwości leczenia miejscowego, które wpływają na preferencje pacjentów odnośnie leczenia skojarzonego Cal/BD w formie piany w porównaniu z formą żelu oraz z ostatnim leczeniem miejscowym (LTT) otrzymanym przez pacjenta. W pracy przedstawiono wyniki badania PSO-INSIGHTFUL – badanie fazy IIIb, prospektywne, wieloośrodkowe (Kanada, Niemcy), otwarte, randomizowane i dwuramienne (NCT02310646). Do badania włączano pacjentów ≥18 r.ż. z łagodną do ciężkiej postacią łuszczycy. Po okresie 4 tygodni, pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grupy pacjentów stosujących piankę Cal/BD raz dziennie przez tydzień, a następnie żel Cal/BD przez kolejny tydzień lub odwrotnie. Pacjenci wypełniali sześć kwestionariuszy oceniających ich preferencje. Dwa wykorzystane kwestionariusze są licencjonowane Dermatology Life Quality Index24 (DLQI) i Vehicle Preference Measure25 (VPM). Natomiast cztery pozostałe zostały stworzone

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/019/AW/19_AW_4350_4_Enstilar_calipotriolum+betamethasonum_AKL.pdf
[dostęp: 21.09.2020 r.]

przez LEO Pharma we współpracy z zewnętrzną agencją badawczą - Topical Product Usability Questionnaire (TPUQ), Comparison to Latest Topical Treatment (CLTT), Subject's Preference Assessment (SPA) i Subject's Assessment of Behaviour and Attitudes (SABA).

- Menter 2017 – metaanaliza danych dot. bezpieczeństwa / tolerancji stosowania skojarzenia Cal/BD w postaci piany w porównaniu do Cal/BD w postaci maści, indywidualnych składników oraz samych nośników u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (nie odnaleziono pełnego tekstu pracy – w opracowaniu przedstawiono jedynie dane zaprezentowane w dostępnym abstrakcie).
- Gerdes 2020 – przegląd systematyczny w bazie PubMed prac dotyczących zastosowania skojarzenia Cal/BD w formie piany w leczeniu łuszczycy zwyczajnej w rzeczywistej praktyce klinicznej (wyniki dotyczą wyłącznie stosowania Cal/BD w formie piany, stąd pracę przedstawiono wyłącznie skrótowo).

W opracowaniu uwzględniono także następujące badania, które przedstawiono w AWA OT.4350.4.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Enstilar (calcipotriolum + betamethasonum) we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych” (zlecenie 019/2017 w BIP AOTMiT):

- Koo 2016 - porównujące skojarzenie Cal/BD w formie piany w porównaniu z formą maści;
- Paul 2017 (RCT PSO-ABLE) porównujące skojarzenie Cal/BD w formie piany w porównaniu z formą żelu.

Dodatkowo zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne (Amat-Samaranch 2020, Megna 2020 i Kim 2016) oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo skojarzenia calcypotriolu + betametazonu w postaci piany w leczeniu łuszczycy. Do wymienionych przeglądów włączono badania opisane w pracach Koo 2016 i/lub Paul 2017, w zależności od celu badania. Do przeglądów nie włączono nowych dowodów najwyższego poziomu dot. skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii Cal/BD w postaci piany, z powyższego powodu nie opisano ich w niniejszym opracowaniu.

3.1.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Griffiths 2018 – jakość życia

Wyniki zostały przedstawione w czterech okresach czasowych: wartość wyjściowa, 4, 8 i 12 tygodni leczenia. Wynik DLQI 0/1 (zakres: 0-30) i wynik EQ-5D równy 1 (zakres: 0-1) wskazują odpowiednio, brak negatywnego wpływu na jakość życia i doskonały stan zdrowia pacjenta. W badaniu oceniano również świąd, brak snu związany ze świądem i zaburzenia pracy.

W ramach badania zrandomizowano 463 pacjentów (Cal/BD piana n=185; Cal/BD żel n=188; PLC piana n=47; PLC żel n=43). Więcej pacjentów z grupy stosującej Cal/BD w postaci piany w porównaniu do postaci żelu osiągnęło wyniki DLQI 0/1 w 4 i 12 tygodniu (odpowiednio 45,7% vs 32,4%; p = 0,013 oraz 60,5% vs 44,1%; p = 0,003). Pacjenci stosujący Cal/BD w postaci piany względem postaci żelu uzyskali IS wyższą poprawę wg kwestionariusza EQ-5D oraz PQoL-12 w 4 tygodniu (odpowiednio 0,09 vs 0,03; p <0,001 oraz -2,23 vs -2,07; p = 0,029). Dla pozostałych punktów czasowych nie wykazano istotności statystycznej różnic. Świąd, brak snu związany ze świądem i zaburzenia pracy poprawiły się bardziej w grupie Cal/BD w postaci piany w porównaniu z żelem (w pracy nie przedstawiono danych dotyczących istotności statystycznej wskazanych różnic).

Tabela 5. Zmiana parametrów związanych z jakością życia w stosunku do wartości wyjściowych dla Cal/BD w pianie i żelu.

Change from baseline ± SD		Baseline	Week 4	Week 8	Week 12
DLQI score	Cal/BD aerosol foam	7.0 ± 5.2	-4.3 ± 4.5	-4.5 ± 5.0	-4.6 ± 5.7
	Cal/BD gel	7.9 ± 5.9	-3.8 ± 5.0	-4.4 ± 5.2	-4.3 ± 5.2
EQ-5D index score	Cal/BD aerosol foam	0.80 ± 0.17	0.09 ± 0.13	0.08 ± 0.15	0.07 ± 0.19
	Cal/BD gel	0.82 ± 0.16	0.03 ± 0.14	0.05 ± 0.15	0.05 ± 0.14
PQoL-12 score	Cal/BD aerosol foam	4.67 ± 2.57	-2.23 ± 2.10	-2.46 ± 2.31	-2.63 ± 2.52
	Cal/BD gel	5.27 ± 2.50	-2.07 ± 1.71	-2.59 ± 2.11	-2.69 ± 2.07

BD: betamethasone 0.5 mg/g as dipropionate; Cal: calcipotriol 50 µg/g as hydrate; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: EuroQoL-5D-5L-PSO; PQoL: psoriasis quality of life; SD: standard deviation. Data based on last observation carried forward analysis.

Według autorów pracy w trakcie 12 tygodni leczenia Cal/BD w postaci piany wykazał większą poprawę HRQoL niż Cal/BD w postaci żelu u pacjentów z łuszczycą.

Menter 2017 – bezpieczeństwo (brak pełnego tekstu, opis jedynie na podstawie abstraktu)

Autorzy przeprowadzili zbiorczą analizę trzech randomizowanych, 4-tygodniowych badań fazy II/III u dorosłych pacjentów z łagodną do ciężkiej łuszczycą i ocenili bezpieczeństwo / tolerancję pianki złożonej z kalcypotriolu 0,005% (Cal) plus dipropionianu betametazonu 0,064% (BD) w porównaniu z różnymi komparatorami.

Ogółem 1104 pacjentów przydzielono losowo do grupy obejmującej piankę Cal/BD (n=564), piankę Cal (n=101), piankę BD (n=101), nośnik pianki w aerozolu (n=152), maść Cal/BD (n=135) lub nośnik maści (n=51). Ogółem 543 pacjentów z Cal/BD w grupie pianki (96,3%) ukończyło badania, a tylko dwóch pacjentów (0,4%) wycofało się z powodu zdarzeń niepożądanych (AE). Dziewięćdziesiąt pięć zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 78 pacjentów (13,8%) otrzymujących piankę Cal/BD; **podobne wskaźniki zdarzeń obserwowano w innych grupach**. Najczęstszymi AE występującymi u pacjentów stosujących piankę Cal/BD były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (n=6, 1,1%) i ból w miejscu aplikacji (n=4, 0,7%); większość zdarzeń niepożądanych była łagodna (n=71/95; 74,7%). Do działań niepożądanych leku (ADR), które wystąpiły u dwóch lub więcej pacjentów otrzymujących piankę Cal/BD, należały ból w miejscu aplikacji (n=4; 0,7%) i świąd w miejscu aplikacji (n=2; 0,4%). Nie było klinicznie istotnych zmian w homeostazie wapnia.

Według autorów pracy skojarzenie Cal/BD w postaci piany ma pozytywny profil korzyści do ryzyka w leczeniu łuszczycy zwyczajnej. Wyższa skuteczność Cal/BD w postaci piany w porównaniu z maścią Cal/BD oraz indywidualnymi składnikami nie jest związana z gorszą tolerancją.

Hong 2017

W ramach badania uwzględniono wyniki dotyczące 208 pacjentów (randomizacja w stosunku 1:1 do grupy pacjentów stosujących piankę Cal/BD raz dziennie przez tydzień (n=103), a następnie żel Cal/BD przez kolejny tydzień lub odwrotnie (n=105)), z czego 118 osób otrzymało w trakcie ostatnich 3 miesięcy leczenie miejscowe. W oparciu o kwestionariusz SPA, 50% pacjentów preferuje Cal/BD w formie pianki, a pozostałe 50% żel. Na podstawie TPUQ ogólna średnia wyników była wysoka zarówno dla Cal/BD w formie pianki i żelu oraz wyniki te były często znacząco korzystniejsze w porównaniu z ostatnim leczeniem miejscowym (LTT). Większe różnice wystąpiły między Cal/BD w formie pianki i żelu w porównaniu z LTT, gdy poprzednią terapią była maść lub krem. Pianka była głównie preferowana przez młodszych pacjentów (18-39 lat), natomiast żel był preferowany przez pacjentów starszych (powyżej 40 lat). Bezpieczeństwo: 21 pacjentów (9,9%) doznało zdarzeń niepożądanych (AEs), z czego 4 miało zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. Nie zaobserwowano żadnych poważnych, ciężkich lub prowadzących do wycofania z badania zdarzeń niepożądanych. U dwóch pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (oceniane przez badacza): u jednego pacjenta było to zapalenie mieszków włosowych (pianka), a u drugiego umiarkowane, kontaktowe zapalenie skóry (żel).

Według autorów badania pacjenci z łuszczycą mają różne potrzeby i preferencje. Publikacja ta może pomóc lekarzom w wyborze odpowiedniej postaci leku dla konkretnego pacjenta, prowadząc tym samym do przestrzegania zaleceń przez pacjentów i lepszych wyników leczenia.

Wyniki badania PSO-INSIGHTFUL należy interpretować z ostrożnością ze względu na brak doświadczenia z zastosowanymi kwestionariuszami. Cztery kwestionariusze (SABA, TPUQ, CLTT i SPA) zostały użyte po raz pierwszy w tym badaniu.

Gerdes 2020

Wyniki: Zidentyfikowano trzy duże badania rzeczywistej praktyki klinicznej dot. oceny pianki w aerozolu Cal/BD: prospektywne badanie nieinterwencyjne z Niemiec, przegląd kart medycznych z USA i retrospektywne badanie nieinterwencyjne z Hiszpanii.

Kluczowe wyniki obejmowały: wysoki poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych (82–93%); po 4 tygodniach około 50% pacjentów uzyskało pełną / prawie pełną odpowiedź; przy ocenie końcowej 85–95% pacjentów było bardzo zadowolonych / zadowolonych z piany Cal/BD; wszyscy pracownicy służby zdrowia byli zadowoleni / w pewnym stopniu zadowoleni ze skuteczności pianki Cal/BD i raportowali podobne wyniki dotyczące poprawy objawów (świąd, ból, rumień / zaczerwienienie, łuszczenie się i grubość płytki w łuszczycy plackowatej). Globalne oceny badaczy / świadczeniodawców dotyczące kontroli objawów, ogólnej skuteczności i stanu emocjonalnego pacjentów były również bardzo wysokie (75–100%).

Wnioski: Wyniki badań z rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonych w różnych systemach opieki zdrowotnej potwierdzają pozytywne wyniki badań RCT zastosowania pianki Cal/BD u pacjentów z łuszczycą.

3.1.1.4. Dane na podstawie AWA OT.4350.4.2017

Zgodnie z Analizą Weryfikacyjną Agencji nr OT.4350.4.2017:

„Poniżej przedstawiono wyniki w najdłuższym okresie obserwacji. Jeżeli nie zaznaczono inaczej długość okresu obserwacji nie wpływała na zmianę wnioskowania.

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Jakość życia

Wpływ leczenia na jakość życia pacjentów badano wyłącznie w badaniu PSO-ABLE. Do pomiaru jakości życia wykorzystano 3 kwestionariusze – DLQI (Dermatology Life Quality Index), PQoL-12 (Psoriasis Quality of Life Questionnaire) oraz EQ-5D-5L-PSO. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAL/BMD w postaci piany i CAL/BMD w postaci żelu w zakresie wpływu na jakość życia pacjentów z łuszczycą zwyczajną po 12 tygodniach.

W kwestionariuszu DLQI można uzyskać od 0 do 30 punktów, przy czym im wyższy wynik, tym większy wpływ choroby dermatologicznej na jakość życia pacjenta. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza DLQI nie była istotna klinicznie w żadnej z badanych grup (minimalna istotna klinicznie zmiana wynosi 5 punktów). Jednocześnie wyjściowy wynik DLQI był gorszy (wyższy) w grupie żelu (7,9 pkt) niż w grupie piany (7 pkt).

Średnia wartość początkowa EQ-5D-5L Index wynosiła 0,8 (możliwe do uzyskania wynik mieści się w zakresie od 0 do 1), natomiast 82,8 w skali EQ VAS (wyniki mieszczą się w przedziale 0-100). Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D Index oraz EQ-VAS była większa w grupie CAL/BMD piany niż w grupie CAL/BMD żelu, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Jedynie w 4 tygodniu leczenia (oraz w 4 tygodniu dla piany i 8 dla żelu) wykazano istotną statystycznie różnicę między badanymi grupami na korzyść piany.

Wyniki kwestionariusza PQoL-12 mieszczą się w przedziale 0-120. Im niższy wynik kwestionariusza, tym lepsza jakość życia pacjentów. Początkowy wynik pacjentów wynosił średnio 4,67 w grupie piany i 5,27 w grupie żelu.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia mierzona za pomocą zmiennych ciągłych

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [tyg]	średnia (SD) [pkt]				MD (95% CI)* [pkt]
			CAL/BMD piany	N	CAL/BMD żel	N	
Kwestionariusz DLQI							
Zmiana wyniku DLQI	PSO-ABLE	12	-4,7 (5,5)	168	-4,8 (4,8)	171	0,00 (-1,1; 1,1) p=1
Kwestionariusz EQ-5D-5L-PSO							
Zmiana wyniku EQ-5D-5L Index	PSO-ABLE	12	0,07 (0,18)	165	0,05 (0,14)	172	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,254
Zmiana wyniku EQ-VAS			6,6 (15,4)	170	4,2 (15,5)	170	2,40 (-0,88; 5,68) p=0,152
Kwestionariusz PQoL-12							
Zmiana wyniku PQoL-12	PSO-ABLE	12	-2,7 (2,4)	160	-2,9 (1,9)	163	0,20 (-0,27; 0,67) p=0,408

*obliczenia własne Agencji

W badaniu PSO-ABLE nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy wystąpienia istotnej klinicznie poprawy wyniku kwestionariusza DLQI (tj. o co najmniej 5 punktów) pomiędzy grupami CAL/BMD piany oraz CAL/BMD żelu. Wykazano natomiast, że stosowanie CAL/BMD w postaci piany wiąże się ze statystycznie istotnie większą szansą uzyskania wyniku DLQI od 0 do 1 (zarówno po 12 i po 4 tygodniach) niż stosowanie CAL/BMD w postaci żelu. Wynik DLQI od 0 do 1 oznacza brak objawów.

Dla większości domen kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wykazano istotnie statystycznie większą szansę braku problemów w domenach podrażnienie skóry oraz pewność siebie u pacjentów stosujących CAL/BMD w postaci piany niż u pacjentów stosujących żel zarówno po 12 jak i po 4 tygodniach leczenia. Szansa braku problemów w domenie ból/dyskomfort była istotnie

statystycznie większa u pacjentów stosujących pianę niż u pacjentów stosujących żel jedynie po 4 tygodniach leczenia.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności – poprawa wyniku kwestionariusza DLQI – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
			CAL/BMD piana	CAL/BMD żel		
Kwestionariusz DLQI						
Poprawa wyniku DLQI ≥ 5 pkt	PSO-ABLE	12	68/99 (68,7)	75/114 (65,8)	1,14 (0,64; 2,03) p=0,654	-
Wynik DLQI od 0 do 1**			107/171 (62,6)	80/173 (46,2)	1,94 (1,26; 2,99) p=0,002	7 (4; 17)
Brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO						
Poruszanie się	PSO-ABLE	12	136/170 (80)	145/174 (83,3)	0,80 (0,46; 1,38) p=0,425	-
Samoobsługa			162/171 (94,7)	163/174 (93,7)	1,21 (0,49; 3,01) p=0,674	-
Zwykłe czynności			149/171 (87,1)	151/174 (86,8)	1,03 (0,55; 1,93) p=0,922	-
Ból/dyskomfort			114/171 (66,7)	100/174 (57,5)	1,48 (0,96; 2,29) p=0,079	-
Niepokój/przygnębienie			114/171 (66,7)	113/174 (64,9)	1,08 (0,69; 1,68) p=0,736	-
Podrażnienie skóry			103/174 (59,2)	82/174 (47,1)	1,63 (1,06; 2,49) p=0,024	9 (5; 61)
Pewność siebie			134/174 (77)	108/174 (62,1)	2,05 (1,28; 3,27) p=0,003	7 (5; 19)

*obliczenia własne Agencji

**wynik DLQI wynoszący od 0 do 1 (brak upośledzenia jakości życia)

Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta i w ocenie badacza

Szansa uzyskania powodzenia leczenia (w ocenie pacjenta) była istotnie statystycznie większa w grupie CAL/BMD piana niż w grupie CAL/BMD żel. Nie uzyskano natomiast istotnej statystycznie różnicy między grupami w przypadku powodzenia na leczenie w ocenie badacza po 12 tygodniach leczenia przy wykorzystaniu danych bezpośrednio z raportu badania, tj. danych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Szansa uzyskania powodzenia na leczenie w ocenie badacza i w ocenie była natomiast istotnie statystycznie większa w grupie badanej również po 4 tygodniu leczenia oraz w przypadku porównania wyników leczenia pianą po 4 tygodniach i żelem po 8 tygodniach.

W badaniu PSO-ABLE mierzono również czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi. W grupie CAL/BMD piana czas do uzyskania powodzenia leczenia był istotnie krótszy (6 tygodni) niż w grupie CAL/BMD żel [HR = 1,97 (1,46; 2,65), p<0,001], przy czym w grupie żelu nie osiągnięto mediany po 12 tygodniach leczenia.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania powodzenia leczenia pomiędzy grupami CAL/BMD piana i CAL/BMD maść.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – powodzenie leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
				CAL/BMD piana	Komparator		
Skóra gładka tułowia i kończyn							
Powodzenie leczenia w ocenie badacza	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	78/175 (44,6)	61/175 (35,1)	1,50** (0,98; 2,31) p=0,064	-
				82/185 (44,3)	64/188 (34,0)	1,54 (1,01; 2,34) p=0,042***	
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	77/141 (54,6)	58/135 (43)	1,60 (0,99; 2,57) p=0,054	-
						1,7 (1, 1; 2,8) p=0,025®	
Powodzenie leczenia w ocenie pacjenta	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	113/175 (64,6)	81/174 (46,6)	2,09 (1,36; 3,22) p<0,001	6 (4; 13)
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	85/138 (61,6)	76/127 (59,8)	1,08 (0,66; 1,76) p=0,771	-

*obliczenia własne Agencji; **do obliczeń przyjęto dane bezpośrednio z raportu badania; *** metoda multiple imputation; ®Metodą Cochran-Mantel-Haenszel skorygowaną o połączone ośrodki (ang. pooled center),

Ocena nasilenia zmian łuszczycy

Początkowa wartość wskaźnika mPASI w badaniu PSO-ABLE wynosiła od 2 do 28 (średnio 7,0), natomiast w badaniu Koo 2016 od 2 do 22,6 (średnio 6,81).

W badaniu PSO-ABLE wynik wskaźnika mPASI był niższy w grupie CAL/BMD piana niż w grupie CAL/BMD maść zarówno po 4 tygodniach, jak i po 12 tygodniach. Jednocześnie różnica między badanymi grupami była istotna statystycznie jedynie po 4 tygodniu leczenia [średnia (odchylenie standardowe) w grupie CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel wynosiło 2,3 (2,6) vs 3,2 (3,1), MD=-0,90 (-1,49; -0,31)].

W badaniu Koo 2016 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą CAL/BMD piana a grupą CAL/BMD maść w wyniku mPASI po 4 tygodniach leczenia. Różnica ta była natomiast istotna statystycznie przy uwzględnieniu procentowej zmiany wskaźnika mPASI w 4 tygodniu [średnia (odchylenie standardowe) w grupie CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść wynosiła -74,2% (27,2) vs -63,2% (28,6), MD=-11 (-17,65; -4,35)].

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – wynik wskaźnika mPASI

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	średnia (SD) [pkt]				MD (95% CI)*
				CAL/BMD piana	N	Komparator	N	
Skóra gładka tułowia i kończyn								
Wynik wskaźnika mPASI	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	2,00 (3,0)	175	2,50 (2,5)	174	-0,50 (-1,08; 0,08) p=0,091
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	1,82	141	2,46	135	-0,60 (-1,1; -0,2)**

*obliczenia własne Agencji

**dane z publikacji źródłowej (brak danych o SD i p)

W grupie CAL/BMD piana szansa uzyskania 50-procentowej i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI była istotnie statystycznie większa niż w grupie CAL/BMD żel w 12 i 4 tygodniu, a także dla porównania wyników

po 4 tygodniach w grupie piany i po 8 tygodniach w grupie żelu. Mediana czasu do uzyskania mPASI-75 wynosiła 4 tygodnie w grupie piany i 12 tygodni w grupie żelu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami CAL/BDM piana i CAL/BDM maść w zakresie szansy uzyskania 50-procentowej i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – redukcja wskaźnika mPASI

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*
				CAL/BMD piana	Komparator		
Skóra gładka tułowia i kończyn							
mPASI 50**	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	147/175 (84)	121/174 (69,5)	2,30 (1,37; 3,86) p=0,002	7 (5; 18)
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	114/141 (80,9)	101/135 (74,8)	1,42 (0,8; 2,52) p=0,228	-
mPASI 75***	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	108/175 (61,7)	82/174 (47,1)	1,81**** (1,18; 2,77) p=0,006	7 (5; 24)
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	71/141 (50,4)	55/135 (40,7)	1,48 (0,92; 2,38) p=0,11	-

*obliczenia własne Agencji

**redukcja wskaźnika mPASI o 50%

***redukcja wskaźnika mPASI o 75%

****do obliczeń przyjęto dane bezpośrednio z raportu badania

Ocena nasilenia świądu i bezsenności spowodowanej świądem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu w grupie CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel. Również ocena bezsenności wywołanej świądem nie różniła się istotnie statystycznie między badanymi grupami.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – ocena nasilenia świądu i bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	średnia (SD) [pkt]				MD (95% CI) [pkt]
				CAL/BMD piana	N	Komparator	N	
Nasilenie świądu w skali VAS	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	-28,1 (28,4)	165	-31,1 (29,4)	169	3,00 (-3,20; 9,20) p=0,344
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	-39,8	141	-36,5	135	-3,3**
Ocena bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	-12,6 (24,3)	164	-10,3 (22,4)	170	-2,30 (-7,31; 2,71) p=0,368*

*obliczenia własne Agencji

**na podstawie danych z badania nie można obliczyć czy różnica średnich jest istotna statystycznie, ponieważ w protokole badania nie zamieszczono informacji na temat wartości odchylenia standardowego

W grupie CAL/BMD piana wystąpiła istotnie statystycznie większa szansa uzyskania 70-procentowej redukcji świądu w stosunku do grupy CAL/BMD żel po 12 tygodniach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w 4 tygodniu. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie w zakresie szansy wystąpienia 70-procentowej redukcji bezsenności spowodowanej świądem.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – 70% redukcja nasilenia świądu i bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
				CAL/BMD piana	Komparator		
70% redukcja nasilenia świądu w skali VAS	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	132/173 (76,3)	113/172 (65,7)	1,68 (1,05; 2,69) p=0,031	10 (5; 92)*
70% redukcja bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	82/173 (47,4)	66/173 (38,2)	1,46 (0,95; 2,24) p=0,083	-

*obliczenia własne Agencji

Zgony

Nie odnotowano zgonów, zarówno w badaniu PSO-ABLE, jak również w badaniu Koo 2016.

Działania i zdarzenia niepożądane

W tabeli 23 przedstawiono wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci żelu (PSO-ABLE) oraz bezpieczeństwa CAL/BMD w postaci piany vs CAL/BMD w postaci maści (Koo 2016).

W badaniu PSO-ABLE po zastosowaniu CAL/BMD w postaci piany stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych leku u prawie dwukrotnie większej liczby pacjentów w stosunku do wyników uzyskanych po zastosowaniu CAL/BMD w postaci żelu. Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły częściej w grupie piany niż w grupie żelu należały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej (u 7 pacjentów vs 4 w grupie żelu), niedobór wit. D (6 vs 5), ból pleców (5 vs 3), infekcje górnych dróg oddechowych (5 vs 9), świąd (5 vs 2), a także inne zdarzenia dotyczące układu pokarmowego, oddechowego, skóry oraz objawów grypopodobnych.

W badaniu Koo 2016 stwierdzono jedno działanie niepożądane leku dotyczące świądu w miejscu aplikacji. Stwierdzono także zdarzenia niepożądane, wśród których najliczniej występował wzrost wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu (4 pacjentów).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia działań i zdarzeń niepożądanych między grupami.

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa – działania niepożądane

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg]	n/N (%)		RR (95% CI)*
				CAL/BMD piana	Komparator	
Działania niepożądane leku łącznie	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	14/185 (7,6)	7/188 (3,7)	2,03 (0,84; 4,92) p=0,116
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	1/141 (0,7)	4/135 (3,0)	0,24 (0,03; 2,11) p=0,198
Zdarzenia niepożądane łącznie	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	77/185 (41,6)	85/188 (45,2)	0,92 (0,73; 1,16) p=0,485
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	16/141 (11,3)	14/135 (10,4)	1,09 (0,56; 2,15) p=0,794
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	4/185 (2,2)	3/188 (1,6)	1,35 (0,31; 5,97) p=0,688
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	0/141 (0,0)	2/135 (1,5)	0,19 (0,01; 3,95) p=0,285
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	PSO-ABLE	CAL/BMD piana vs CAL/BMD żel	12	3/185 (1,6)	3/188 (1,6)	1,02 (0,2; 5,1) p=0,984
	Koo 2016	CAL/BMD piana vs CAL/BMD maść	4	0/141 (0,0)	1/135 (0,7)	0,32 (0,01; 7,85) p=0,483

*obliczenia własne Agencji

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Wyszukiwanie aktualizacyjne z raportu OT.4350.4.2017 przeprowadzono dnia 21.09.2020 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich oraz europejskich odnoszących się do leczenia pacjentów z łuszczycą, skupiając się jedynie na ocenianej interwencji (kalcypotriol z betametazonem). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 zaktualizowane dokumenty, wytyczne polskie PTD 2020 oraz europejskie EDF/EADV/IPC 2015/2017.

W związku z tym, że jedynie rekomendacje polskie wyszczególniły preparat skojarzony kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu w postaci piany, tylko te wytyczne zostały przedstawione poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej, pod kątem informacji dotyczącej postaci leków

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2020 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	Leczenie miejscowe (leczenie miejscowe skóry gładkiej) W terapii miejscowej, zwłaszcza ograniczonych ognisk chorobowych, najszerzej stosuje się kalcypotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu. Preparaty zawierające kalcypotriol z betametazonem są dostępne w formie żelu, maści, a od niedawna także w formie piany. <u>Z uwagi na właściwości fizykochemiczne forma piany zapewnia większą skuteczność w porównaniu z preparatem żelowym czy maściowym.</u> <i>Siła dowodów: brak informacji</i>

3.3. Dodatkowe informacje

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Nie odnaleziono.

HAS 2017 – rekomendacja refundacyjna

Najważniejsze punkty: Enstilar wykazał wyższość w porównaniu z innymi połączeniami kalcypotriolu/betametazonu w postaci maści i żelu, wykazując umiarkowany efekt w oparciu o ogólną ocenę badacza.

Rola produktu leczniczego w strategii terapeutycznej: Enstilar jest preferowaną formą leczenia pierwszego rzutu lub drugiego rzutu łuszczycy po niepowodzeniu leczenia miejscowego preparatem jednoskładnikowym (w szczególności miejscowym kortykosteroidem). Zalecany okres terapii to cztery tygodnie.

Korzyści ze stosowania produktu leczniczego: rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Enstilar jest znaczna. **Enstilar zapewnia niewielką (ang. minor) dodatkową kliniczną wartość w stosunku do obecnej strategii terapeutycznej zawierającej Daivobet żel lub maść i Xamiol żel.** Zaleca się włączenie na listę leków rekomendowanych dostępnych w aptece i na użytek szpitali.

4. Analiza konsekwencji finansowych proponowanej zmiany

W celu zbadania konsekwencji finansowych proponowanej zmiany wykonano analizę składającą się z trzech etapów:

- oszacowania kosztów jednostkowych utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar;
- analizy danych DGL dot. refundacji preparatów w ramach obecnej grupy limitowej – „18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę”;
- próby określenia zmian wydatków płatnika publicznego wynikających z utworzenia odrębnej grupy limitowej na podstawie dwóch powyższych punktów.

Oszacowanie kosztów jednostkowych utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar

Produkt leczniczy Enstilar jest refundowany w ramach grupy limitowej „18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę” i zgodnie z Obwieszczeniem MZ jego cena detaliczna wynosi 177,33 PLN za opak. Podstawę limitu w grupie wyznacza preparat Psotriol (maść), wysokość limitu finansowania za opak. po 60 g wynosi 115,66 PLN. Poziom odpłatności dla pacjenta na wszystkie preparaty w grupie limitowej wynosi 30%.

W przypadku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, będzie on wyznaczał podstawę limitu. Podstawa limitu w istniejącej grupie 18.3 nie ulegnie zmianie. Przyjęto, że w nowej grupie limitowej Enstilar również będzie wydawany pacjentom z poziomem odpłatnością wynoszącym 30%. Szacunki wykonano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. Zgodnie z art. 7 ustawy o refundacji w związku ze zmianą leku stanowiącego podstawę limitu nastąpi zmiana marży detalicznej i tym samym ceny detalicznej produktu Enstilar (wzrost z wartości 177,33 PLN do 180,32 PLN). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Porównanie kosztów jednostkowych produktu leczniczego Enstilar przy założeniu refundacji w ramach nowej grupy limitowej

Grupa limitowa	Preparat wyznaczający podstawę limitu	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ	Koszt NFZ
„18.3, Witamina D i jej analogi kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę”	Psotriol, maść, (50 µg+0,5 mg)/g	155,93	163,73	177,33	115,66	30%	96,37	80,96
<u>Nowa, odrębna grupa limitowa dla produktu Enstilar</u>	Enstilar, piana na skórę, (50 µg+0,5 mg)/g	155,93	163,73	180,32	180,32	30%	54,10	126,23
Różnica (wartość względna - %)				2,99	64,66	-	-42,27 (-43,9%)	45,27 (55,9%)

CD - Cena detaliczna; CHB - Cena hurtowa brutto; PO - Poziom odpłatności; UCZ - Urzędowa cena zbytu; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF - Wysokość limitu finansowania. Koszty podano w PLN.

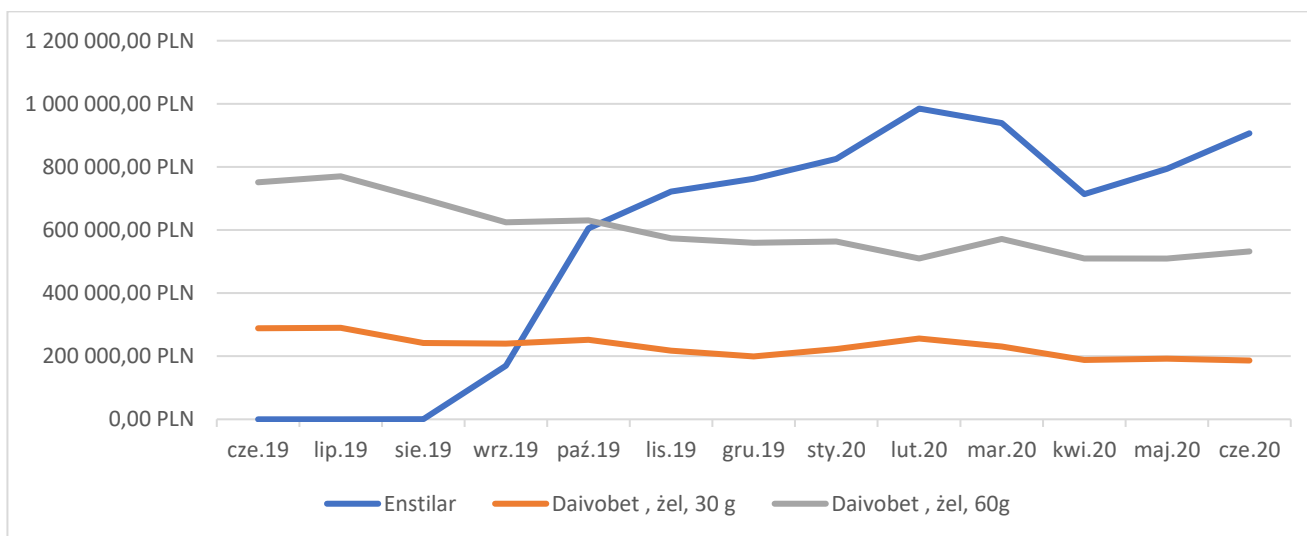
Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami w wyniku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, jego koszt z perspektywy świadczeniodawcy (NFZ) wzrósłby o 45,27 PLN (z 80,96 PLN do 126,23 PLN - wzrost o 55,9%), natomiast koszt produktu Enstilar z perspektywy pacjenta uległby obniżeniu o 42,27 PLN (z 96,37 PLN do 54,10 PLN - spadek o 43,9% względem wartości początkowej).

Analiza danych DGL dot. refundacji preparatów w ramach obecnej grupy limitowej – „18.3, Witamina D i jej analogi - kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę”

W celu zbadania wielkości refundacji poszczególnych preparatów dostępnych w ramach grupy limitowej 18.3 dokonano analizy wartości refundacji leków przedstawionych w komunikatach DGL. Szacunki wykonano w programie MS Excel.

Najnowszy Komunikat DGL dot. wielkości kwoty refundacji przedstawia dane za okres styczeń-czerwiec 2020 r. Postanowiono uwzględnić dane rok wstecz od czerwca 2020, aby możliwie w pełni prześledzić zmiany w wielkości refundacji preparatów dostępnych w ramach grupy limitowej 18.3. (tj. od 06.2019 do 06.2020). Okres ten obejmuje w pełni czas, od umieszczenia produktu leczniczego Enstilar na liście leków refundowanych (tj. od 01.09.2019 r.). Brak jest danych DGL nt. wielkości wartości refundacji preparatu Psotriol maść, gdyż został umieszczony na liście leków refundowanych 01.09.2020 r.

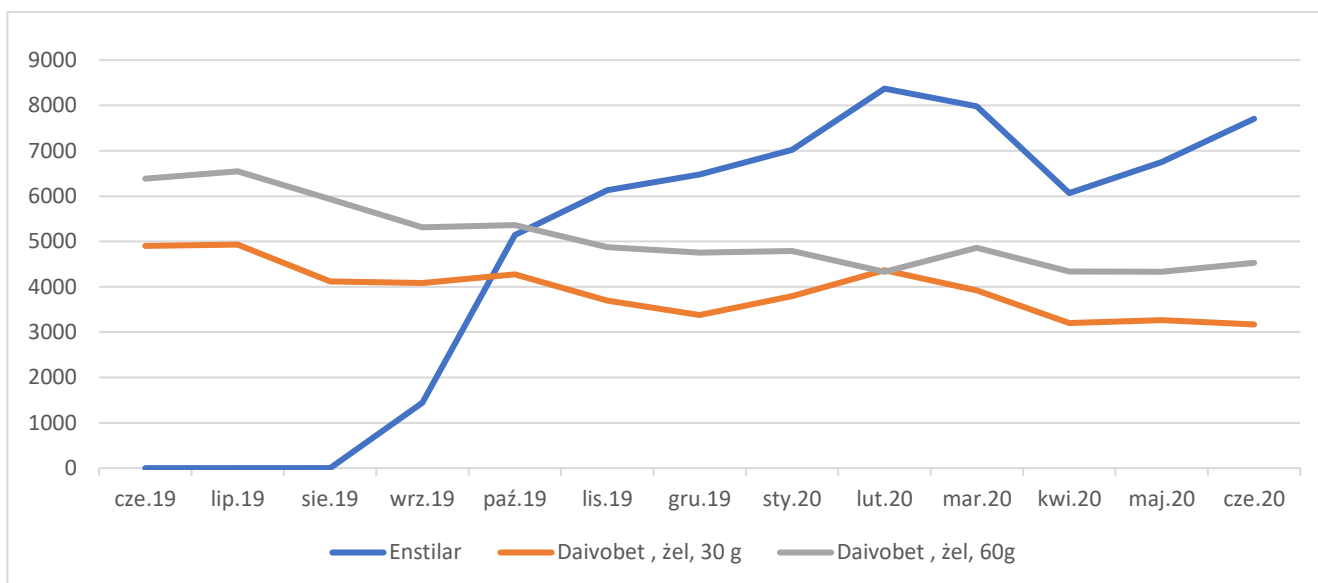
Na podstawie danych DGL oszacowano wartość refundacji dla poszczególnych leków na kolejne miesiące uwzględnionego horyzontu analizy. Wykres zmiany wielkości wartości refundacji przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Wartość refundacji poszczególnych preparatów dostępnych w ramach grupy limitowej 18.3 za okres 06.2019 - 06.2020 na podstawie danych NFZ DGL.

Następnie na podstawie oszacowanych wartości refundacji dla poszczególnych leków na kolejne miesiące uwzględnionego horyzontu analizy i wysokości dopłaty NFZ do poszczególnych opakowań leków dostępnych w ramach grupy limitowej określono liczbę zrefundowanych przez NFZ opak. leków na miesiąc.

Wysokości dopłat NFZ zaczerpnięto z Obwieszczeń MZ, wartość ta przez cały horyzont analizy wynosiła 117,64 PLN do opak. po 60 g (Enstilar i Daivobet żel, 60g) i 58,82 PLN do opak. po 30 g (Daivobet żel, 30 g). Wykres zmiany liczby zrefundowanych opak leków przedstawiono poniżej.



Rysunek 2. Liczba zrefundowanych opakowań poszczególnych preparatów dostępnych w ramach grupy limitowej 18.3 za okres 06.2019 - 06.2020 na podstawie danych NFZ DGL

Na podstawie przedstawionych danych dot. całkowitej wartości refundacji i liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych preparatów dostępnych w ramach grupy limitowej 18.3 za okres 06.2019 - 06.2020 można wskazać, że:

- udział preparatu Daivobet żel (opak. po 30 g i 60 g) uległ umiarkowanemu zmniejszeniu w okresie 06.2019-06.2020;
- udział sprzedaży preparatu Daivobet od daty jego umieszczenia na liście leków refundowanych wzrastał do około lutego 2020, po czym wydaje się iż nastąpiło ustabilizowanie się jego sprzedaży.

Wniosek nt. ustabilizowania się sprzedaży może być przedwczesny. Krzywa na obydwu wykresach ma kształt nieliniowy (wartości spadają i wzrastają naprzemiennie). Dane z dłuższego okresu są potrzebne, aby wyciągnąć bardziej wiarygodne wnioski.

Określenie zmiany wydatków płatnika publicznego (NFZ) wynikających z utworzenia odrębnej grupy limitowej

Wpływ na całkowite wydatki NFZ związane z utworzeniem odrębnej grupy limitowej oszacowano poprzez uwzględnienie w danych dotyczących średniej miesięcznej liczby zrefundowanych opakowań Enstilar za okres 01.2020-06.2020 oraz różnicy kosztów NFZ w przypadku refundacji preparatu Enstilar w odrębnej grupie limitowej. Dane następnie ekstrapolowano na horyzont jednego roku. Założono, iż wartości refundacji preparatu Enstilar w okresie 01.2020-06.2020 uległa stabilizacji. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Porównanie wydatków NFZ wynikających z utworzenia odrębnej grupy limitowej

Grupa limitowa	Preparat wyznaczający podstawę limitu	Koszt NFZ [PLN]	Średni koszt NFZ za Enstilar na miesiąc [mln PLN]	Średni koszt NFZ za Enstilar na rok (ekstrapolacja) [mln PLN]
„18.3, Witamina D i jej analogi kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę”	Pstotriol, maść, (50 µg+0,5 mg)/g	80,96	0,59	7,11
<u>Nowa, odrębna grupa limitowa dla produktu Enstilar</u>	Enstilar, piana na skórę, (50 µg+0,5 mg)/g	126,23	0,90	10,82
Różnica (wartość względna - %)		45,27 (55,9%)	0,31	3,71

1 rok = 12 miesięcy.

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami w wyniku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, średni koszt ponoszony na refundację produktu Enstilar z perspektywy NFZ w skali miesiąca wzrósł o 0,31 mln PLN (z 0,59 mln PLN do 0,90 mln PLN), natomiast w skali roku prognozowany koszt wzrósł o 3,71 mln PLN (z 7,11 mln PLN do 10,82 mln PLN). Warto dodać, że z perspektywy pacjenta należy spodziewać się oszczędności. Oszczędności te (bazując na szacunkowej liczbie opakowań leku zrefundowanych w roku oraz różnicy w wysokości dopłaty pacjenta) oszacowano na 3,71 mln PLN rocznie.

Należy wskazać, iż przedstawione oszacowania cechuje niepewność. Nie przeprowadzono analizy wrażliwości. Przedstawione wartości mogą być przeszacowane ze względu na nieuwzględnienie:

- ewentualnie występujących mechanizmów dzielenia ryzyka, które jeżeli występują, obniżają koszty terapii z perspektywy NFZ (a tym samym oszacowana liczba zrefundowanych opakowań może być zaniżona). Agencja nie jest w posiadaniu ww. informacji;
- danych na temat wartości refundacji preparatu Psotriol, którego koszt dla pacjenta (34,70 PLN), również przy założeniu stworzeniu odrębnej grupy limitowej dla preparatu Enstilar, jest niższy niż koszt preparatu Enstilar (54,10 PLN).

Natomiast przedstawione wartości mogą być niedoszacowane względu na:

- możliwy brak ustabilizowania sprzedaży produktu leczniczego Enstilar. Najnowszy komunikat DGL przedstawia dane za styczeń-czerwiec 2020. Biorąc pod uwagę nieliniowy przebieg krzywej dot. wartości refundacji preparatu Enstilar, istnieje prawdopodobieństwo, iż założenie o stabilizacji sprzedaży preparatu Enstilar w okresie 01.2020-06.2020 może być przedwczesne;
- w związku z obniżeniem wysokości dopłaty pacjenta za jednostkowe opakowanie leku o 42,27 PLN do 54,10 PLN (spadek o 43,9%), sprzedaż preparatu Enstilar może ulec zwiększeniu;
- w świetle zapisów przedstawionej w rozdziale 2.3. „Charakterystyka preparatu Enstilar” zapisów SPC Enstilar precyzujących dawkowanie dla stosowania długotrwałego produktu Enstilar, wskazujących na możliwość jego stosowania powyżej 4 tyg. u wybranych pacjentów, zużycie leku może ulec zwiększeniu po ewentualnym zatwierdzeniu nowej charakterystyki przez URPL.

5. Podsumowanie

Informacje o zleceniu

Przedmiot zlecenia (art. 31 n pkt 5) ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - Zlecenie dotyczy przygotowania opracowania obejmującego ocenę zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Enstilar.

Problem decyzyjny

Obecne i proponowane warunki refundacji

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), lek Enstilar w postaci piany na skórę jest refundowany w grupie limitowej „18.3, Witamina D i jej analogi - kalcyptriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę” we wskazaniu: „Leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych”.

Proponowana zmiana polega na utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla leku Enstilar w postaci piany na skórę.

Zgodnie z art. 15 ust 3 pkt 1 ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Enstilar był przedmiotem oceny AOTMiT w 2017 roku, był oceniany w przedmiocie objęcia refundacją, w aptece na receptę w ramach nowej grupy limitowej, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W Stanowisku Rady przejrzystości oraz w rekomendacji Prezesa Agencji przedstawiono odmienny pogląd na temat utworzenia odrębnej grupy limitowej dla preparatu Enstilar.

Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny

Zgodnie z pracą Griffiths 2018 (RCT PSO-ABLE) więcej pacjentów z grupy stosującej Cal/BD w postaci piany w porównaniu do postaci żelu osiągnęło wyniki DLQI 0/1 w 4 i 12 tygodniu (odpowiednio 45,7% vs 32,4%; p = 0,013 oraz 60,5% vs 44,1%; p = 0,003). Pacjenci stosujący Cal/BD w postaci piany względem postaci żelu uzyskali IS wyższą poprawę wg kwestionariusza EQ-5D oraz PQoL-12 w 4 tygodniu (odpowiednio 0,09 vs 0,03; p < 0,001 oraz -2,23 vs -2,07; p = 0,029). Dla pozostałych punktów czasowych nie wykazano istotności statystycznej różnic. Świąd, brak snu związany ze świądem i zaburzenia pracy poprawiły się bardziej w grupie Cal/BD w postaci piany w porównaniu z żelem (w publikacji nie przedstawiono danych dotyczących istotności statystycznej wskazanych różnic). Według autorów pracy w trakcie 12 tygodni leczenia Cal/BD w postaci piany wykazał większą poprawę HRQoL niż Cal/BD w postaci żelu u pacjentów z łuszczycą.

Autorzy pracy Menter 2017 (nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji – bazowano jedynie na abstrakcie), w ramach której przeprowadzono zbiorczą analizę trzech RCT, wskazują na brak różnic pod względem zdarzeń niepożądanych pomiędzy pianą Cal/BD, pianą Cal, pianą BD, nośnikiem pianki w aerozolu, maścią Cal/BD oraz nośnikiem maści. Według autorów pracy skojarzenie Cal/BD w postaci piany ma pozytywny profil korzyści do ryzyka w leczeniu łuszczycy zwyczajnej. Wyższa skuteczność Cal/BD w postaci piany w porównaniu z maścią Cal/BD oraz indywidualnymi składnikami nie jest związana z gorszą tolerancją.

Zgodnie z pracą Hong 2017, w której przedstawiono dane dotyczące preferencji pacjentów, 50% pacjentów preferuje Cal/BD w formie pianki, a pozostałe 50% żel. Na podstawie TPUQ (Topical Product Usability Questionnaire – kwestionariusz użyty po raz pierwszy tym badaniu) ogólna średnia wyników była wysoka zarówno dla Cal/BD w formie pianki i żelu a wyniki te były często znacząco korzystniejsze w porównaniu z ostatnim leczeniem miejscowym (LTT). Większe różnice wystąpiły między Cal/BD w formie pianki i żelu w porównaniu z LTT, gdy poprzednią terapią była maść lub krem. Pianka była głównie preferowana przez młodszych pacjentów (18-39 lat), natomiast żel był preferowany przez pacjentów starszych (powyżej 40 lat). Nie zaobserwowano żadnych poważnych, ciężkich lub prowadzących do wycofania z badania zdarzeń niepożądanych. Według autorów badania pacjenci z łuszczycą mają różne potrzeby i preferencje, które warto uwzględnić aby uzyskać lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, a tym samym lepsze wyniki leczenia.

Zgodnie z AWA OT.4350.4.2017:

„W opinii analityków Agencji spośród komparatorów uwzględnionych przez wnioskodawcę właściwy dla wnioskowanej technologii komparator stanowi wyłącznie Cal/BD żel oraz CAL/BD maść.

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego oceniano istotne klinicznie punkty końcowe, tj. dotyczące jakości życia i przebiegu nasilenia choroby oraz bezpieczeństwa stosowania Cal/BD w postaci piany w porównaniu do komparatorów.

W analizie wykazano, że nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy Cal/BD w postaci piany a preparatami złożonymi w postaci żelu i maści w zakresie zmiany wyników kwestionariuszy służących do oceny jakości życia (DLQI, EQ-5D Index, EQ VAS, PQoL-12). Nie było również różnicy między grupą piany i żelu w zakresie szansy uzyskania istotnej klinicznie poprawy kwestionariusza DLQI. W grupie piany istniała jednak istotnie statystycznie większa szansa uzyskania wyniku od 0 do 1 w kwestionariuszu DLQI, który oznacza brak upośledzenia jakości życia. Ponadto u pacjentów z grupy piany istotnie statystycznie częściej raportowano brak problemów w domenie ból/dyskomfort po 4 tygodniach leczenia oraz w domenach kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO specyficznych dla łuszczycy, tj. pewność siebie i podrażnienie skóry po 12 tygodniach leczenia.

Szansa uzyskania powodzenia leczenia w ocenie badacza nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami (Cal/BD piana vs Cal/BD żel, jak również Cal/BD piana vs Cal/BD maść), a punkt ten był pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach włączonych do analizy. Jedyne w przypadku szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie piany niż w grupie żelu po 12 tygodniach leczenia. Ponadto w badaniu PSO-ABLE wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania 50- i 75-procentowej redukcji wskaźnika mPASI po 12 tygodniach leczenia w grupie piany w porównaniu do żelu (choć zmiana wyniku kwestionariusza mierzona za pomocą zmiennej ciągłej nie różniła się istotnie statystycznie między grupami).

Spośród punktów końcowych dotyczących oceny nasilenia świądu i oceny bezsenności spowodowanej świądem jedynie w przypadku 70-procentowej redukcji nasilenia świądu wykazano istotnie statystycznie większą szansę w grupie piany niż w grupie żelu (...).

Analiza bezpieczeństwa

Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły częściej w grupie piany niż w grupie żelu należały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, niedobór wit. D, ból pleców, infekcje górnych dróg oddechowych, świąd, a także inne zdarzenia dotyczące układu pokarmowego, oddechowego, skóry oraz objawów grypopodobnych. W badaniu Koo 2016 stwierdzono jedno działanie niepożądane leku dotyczące świądu w miejscu aplikacji oraz zdarzenia niepożądane, wśród których najliczniej występował wzrost wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu. W żadnym z analizowanych badań u pacjentów nie wystąpiły działania niepożądane charakterystyczne dla betametazonu, takie jak zaniki skóry (wymienione w rekomendacji PTD 2012, jako jedna z głównych wad miejscowego stosowania GKS w łuszczycy zwyczajnej). Warto mieć jednak na uwadze, że okres badania był stosunkowo krótki i obejmował 12 tygodni w przypadku badania PSO-ABLE i 4 tygodnie w badaniu Koo 2016".

Analiza konsekwencji finansowych proponowanej zmiany

W przypadku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, będzie on wyznaczał podstawę limitu. Podstawa limitu w istniejącej grupie 18.3 nie ulegnie zmianie. Przyjęto, że w nowej grupie limitowej Enstilar również będzie wydawany pacjentom z poziomem odpłatnością wynoszącym 30%. Szacunki wykonano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. Zgodnie z art. 7 ustawy o refundacji w związku ze zmianą leku stanowiącego podstawę limitu nastąpi zmiana marży detalicznej i tym samym ceny detalicznej produktu Enstilar (wzrost z wartości 177,33 PLN do 180,32 PLN).

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami w wyniku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, jego koszt z perspektywy świadczeniodawcy (NFZ) wzrósłby o 45,27 PLN (z 80,96 PLN do 126,23 PLN - wzrost o 55,9%), natomiast koszt produktu Enstilar z perspektywy pacjenta uległby obniżeniu o 42,27 PLN (z 96,37 PLN do 54,10 PLN - spadek o 43,9% względem wartości początkowej).

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami w wyniku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Enstilar, średni koszt ponoszony na refundację produktu Enstilar z perspektywy NFZ w skali miesiąca wzrósłby o 0,31 mln PLN (z 0,59 mln PLN do 0,90 mln PLN), natomiast w skali roku prognozowany koszt wzrósłby o 3,71 mln PLN (z 7,11 mln PLN do 10,82 mln PLN). Warto dodać, że z perspektywy pacjenta należy spodziewać się oszczędności. Oszczędności te (bazując na szacunkowej liczbie opakowań leku zrefundowanych w roku oraz różnicy w wysokości dopłaty pacjenta) oszacowano na 3,71 mln PLN rocznie.

Należy wskazać, iż przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością, m.in. ze względu na występowanie ewentualnych mechanizmów dzielenia ryzyka, niepewności dotyczącej stabilizacji rynku, szczególnie w świetle objęcia refundacją produktu leczniczego Psotriol, który jest ponad dwa razy tańszy z perspektywy pacjenta (lek ten aktualnie wyznacza podstawę limitu w grupie limitowej 18.3).

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Amat-Samaranch 2020	Amat-Samaranch V, Puig L. Safety of calcipotriene and betamethasone dipropionate foam for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2020 Apr;19(4):423-432.
Gerdes 2020	Gerdes S, Velasco M, Wu JJ, Hubo M, Veverka KA. Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: a review of real-world evidence (RWE). J Dermatolog Treat. 2020 Jan 28:1-11.
Griffiths 2018	Griffiths CE, Stein Gold L, Cambazard F, Ka b RE, Lowson D, Møller A, Paul C. Greater improvement in quality of life outcomes in patients using fixed-combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus gel: results from the PSO-ABLE study. Eur J Dermatol. 2018 Jun 1;28(3):356-363.
Hong 2017	Hong CH, Papp KA, Lophaven KW, Skallerup P, Philipp S. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase IIIb PSO-INSIGHTFUL study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Nov;31(11):1876-1883. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5698702/pdf/JDV-31-1876.pdf [dostęp: 23.09.2020 r.]
Kim 2016	Kim ES, Frampton JE. Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Foam: A Review in Plaque Psoriasis. Drugs. 2016 Oct;76(15):1485-1492.
Koo 2016	Koo J, Tyring S, Werschler WP, Bruce S, Olesen M, Villumsen J, Bagel J. 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.
Megna 2020	Megna M, Cinelli E, Camela E, Fabbrocini G. Calcipotriol/betamethasone dipropionate formulations for psoriasis: an overview of the options and efficacy data. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Jun;16(6):599-620.
Menter 2017	Menter A, Gold LS, Koo J, Villumsen J, Rosén M, Lebwohl M. Fixed-Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam Is Well Tolerated in Patients with Psoriasis Vulgaris: Pooled Data from Three Randomized Controlled Studies. Skinmed. 2017 Apr 1;15(2):119-124.
Paul 2017	Paul C, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lowson D, Bang B, Griffiths CE. 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. 2017;31(1):119-126.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
HAS 2017	Haute Autorité de santé. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. ENSTILAR (calcipotriol, betamethasone), antipsoriatic. October 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/enstilar_summary_ct16057.pdf [dostęp: 23.09.2020 r.]
PTD 2020	Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny. 2020;107(2):110-137. doi:10.5114/dr.2020.95259 https://www.termedia.pl/Luszczyca-Rekomendacje-diaagnostyczno-terapeutyczne-Polskiego-TowarzystwaDermatologicznego-Czesc-2_56_40643_1_0.html
Pozostałe publikacje	
ChPL Enstilar	Charakterystyka Produktu leczniczego Enstilar. Ostatnia aktualizacja: 12.12.2019 r. https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=33977-c [dostęp: 21.09.2020 r.]
ChPL Daivobet (żel)	Charakterystyka Produktu leczniczego Daivobet (żel). Ostatnia aktualizacja: 29.10.2019 r. https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=27232-c [dostęp: 21.09.2020 r.]
ChPL Psotriol	Charakterystyka Produktu leczniczego Psotriol. Ostatnia aktualizacja: brak. https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=40115-c [dostęp: 21.09.2020 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/compatible/Details/2020/60 [dostęp: 21.09.2020 r.]
SPC Enstilar	SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (000494449v17.0). Enstilar. https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2478_001_FinalSPC.pdf [dostęp: 21.09.2020 r.]

7. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.09.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	psoriasis[MeSH Terms]	40,205
#2	psoriasis[Text Word]	48,676
#3	psoriasis	52,468
#4	#1 OR #2 OR #3	52,468
#5	calcipotriene[Supplementary Concept]	976
#6	calcipotriene[MeSH Terms]	0
#7	calcipotriene[Text Word]	1,074
#8	calcipotriol[Supplementary Concept]	976
#9	calcipotriol[MeSH Terms]	0
#10	calcipotriol[Text Word]	988
#11	calcipotriene	1,390
#12	calcipotriol	1,390
#13	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1,390
#14	betamethasone[MeSH Terms]	7,391
#15	betamethasone[Text Word]	7,865
#16	betamethasone	8,990
#17	#14 OR #15 OR #16	8,990
#18	#13 AND #17	428
#19	foam	21,820
#20	#18 AND #19	78
#21	enstilar[Text Word]	12
#22	#20 OR #21	82
#23	#22 AND #4	80
#24	#23 Filters: from 2016/9/7	61