



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 14 z dnia 26 marca 2012 r.

w zakresie zasadności zakwalifikowania leku Daivobet®
(calcipotriolum+betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe
leczenie łuszczycy zwyczajnej (*psoriasis vulgaris*)”,
jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku Daivobet (calcipotriolum+betamethasonum), maść, we wskazaniu: „miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (psoriasis vulgaris)”, jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

W opinii Rady potwierdzona badaniami klinicznymi skuteczność terapii łączonej kalcyotropiol/betametazon, dwóch substancji o różnych mechanizmach działania, w łuszczycy wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdą substancją z osobna. Oba składniki leku z uwagi na różne właściwości fizyczne nie mogą być stosowane jednocześnie w osobnych preparatach.

Przedmiot zlecenia

Wniosek dotyczy umieszczenia produktu leczniczego Daivobet® (*calcipotriolum + bethamethasonum*), (50 mcg + 0,5 mg)/g, maść, 15 i 30 g w wykazach leków refundowanych, we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej (*psoriasis vulgaris*). Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto po umieszczeniu w wykazie ma wynieść [REDACTED] dla opakowania 15 g i [REDACTED] dla opakowania 30 g.

[REDACTED]. Wnioskowana odpłatność: [REDACTED].

Problem zdrowotny

Łuszczycy (kod ICD-10: L40) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry, o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia śladu. Najczęstszą postacią choroby (ok. 90% pacjentów z łuszczycą) jest łuszczycy plackowata charakteryzująca się czerwonymi, łuszczącymi dyskowatymi zmianami, które mogą występować pojedynczo w najbardziej predysponowanych obszarach (np. kolana, łokcie) lub przybierać formę choroby uogólnionej, obejmującej duże obszary ciała.

Częstość występowania łuszczycy jest zależna od uwarunkowań genetycznych, demograficznych i środowiskowych. Na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych liczba chorych na łuszczycę w Polsce wynosi ok. 760 tys., z czego ok. 80%, czyli 600 tys. ma łagodną postać.



Opis ocenianego świadczenia

Daivobet (ATC: D05AX52; *Leki przeciwłuszczycowe; inne leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego; kalcypotriol w produktach złożonych*) jest wskazany w leczeniu miejscowym stabilnej łuszczycy pospolitej poddającej się leczeniu miejscowemu u dorosłych. W Polsce został dopuszczony do obrotu w 2003 r. Kalcypotriol, będący analogiem witaminy D, indukuje różnicowanie keratynocytów oraz hamuje ich proliferację. Dipropionian betametazonu, podobnie jak inne kortykosteroidy, działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwężająco na naczynia krwionośne oraz immunosupresyjnie, jednak nie leczy choroby podstawowej.

Alternatywne świadczenia

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej stosuje się: preparaty złuszczające (mocznik, kwas salicylowy) celem usunięcia łuski, preparaty redukcyjne (dziegiecie, cygnolina, miejscowe preparaty steroidowe, pochodne witaminy D3, tazaroten), emolienty jako terapia uzupełniająca. Komparatorami dla Daivobetu mogą być miejscowe kortykosteroidy (niezależnie od siły działania), do których należy jeden ze składników (betametazon) oraz z uwagi na finansowanie ze środków publicznych niektórych z nich, a dodatkowo analogi witaminy D3, do których należy drugi składnik preparatu: kalcypotriol, a także terapia skojarzona z użyciem kortykosteroidu i analogu witaminy D. Refundacji w ramach Wykazu Leków Refundowanych podlegają: hydrokortyzon i deksametazon należące do grupy limitowej: 55.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania; mometazon, flutykazon i klobetazol należące do grupy limitowej: 56.0, Kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania.

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa maści zawierającej kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej skóry nieowłosionej.

W porównaniu z analogami witaminy D3:

- względne prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźnika PASI 75 ($\geq 75\%$ redukcja indeksu PASI, oceniającego zajęcie powierzchni skóry przez łuszczycę oraz jej ciężkość, w porównaniu z wartościami wejściowymi) jest wyższe przy zastosowaniu preparatu złożonego (RR = 2,18 [95% CI: 1,94; 2,43]; $p < 0,001$);
- w zakresie średniej redukcji zmian łuszczycowych w skali PASI, różnice między grupami są istotne statystycznie na korzyść preparatu złożonego, w każdym porównaniu ($p < 0,001$);
- leczenie z zastosowaniem maści łączącej kalcypotriol i betametazon znamienne podwyższa prawdopodobieństwo satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza w porównaniu z kalcypotriolem stosowanym dwa razy dziennie (RR=1,31 [95% CI: 1,16; 1,48], $p < 0,001$) i raz dziennie (RR=2,53 [95% CI: 2,10; 3,04], $p < 0,001$) oraz z takalcytolem (RR=3,37 [2,51; 4,51], $p < 0,001$);
- w ocenie pacjentów leczenie preparatem złożonym wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie o: 27% w porównaniu z kalcypotriolem stosowanym dwa razy dziennie (RR=1,27 [95% CI: 1,07; 1,51], $p = 0,007$); o 127% w porównaniu z kalcypotriolem stosowanym raz dziennie (RR = 2,27 [95% CI: 1,95; 2,66], $p < 0,001$) oraz o 234% w porównaniu z takalcytolem stosowanym raz dziennie (RR = 3,34 [95% CI: 2,50; 4,45], $p < 0,001$);
- jakość życia mierzona w skali Skindex-29 (specyficzne narzędzie do oceny jakości życia osób z dermatozami) oraz EQ-VAS (wizualna skala analogowa) uległa poprawie po 4 tyg. leczenia preparatem złożonym znamienne bardziej niż w przypadku terapii kalcypotriolem stosowanym dwa razy dziennie; w przypadku skali PDI (swoisty kwestionariusz w łuszczycy) zmiana była podobna;

W porównaniu z betametazonem:

- prawdopodobieństwo redukcji zmian po czterech tygodniach jest o 63% wyższe w przypadku zastosowania maści złożonej (RR = 1,63 [95% CI: 1,40; 1,89], $p < 0,001$);
- w zakresie średniej redukcji zmian łuszczykowych w skali PASI różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść preparatu złożonego ($p < 0,001$);
- satysfakcjonujące efekty leczenia z wyższym prawdopodobieństwem występują podczas terapii preparatem zawierającym kalcypotriol i betametazon, zarówno w ocenie lekarza (RR = 1,52 [95% CI: 1,32; 1,75], $p < 0,001$), jak i pacjenta (RR = 1,43 [95% CI: 1,27; 1,61], $p < 0,001$).

52-tygodniowe leczenie preparatem złożonym skutkowało istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania satysfakcjonujących wyników leczenia ($p=0,01$) niż w przypadku terapii preparat złożony/kalcypotriol stosowany raz dziennie (4 tyg./48 tyg.); w porównaniu z drugą grupą kontrolną (preparat złożony/kalcypotriol stosowany raz dziennie (4 tyg./4 tyg. naprzemiennie) nie wystąpiła istotna statystycznie różnica.

Na podstawie opracowań wtórnych można stwierdzić, że produkt złożony stosowany raz dziennie jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż monoterapia kalcypotriolem albo betametazonem. Jednocześnie sugeruje się brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii skojarzonej analogiem wit. D i kortykosteroidem oraz preparatu dwuskładnikowego.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania oceniano na podstawie badań RCT.

W porównaniu z analogami witaminy D3:

- działania niepożądane traktowane łącznie istotnie rzadziej występowały podczas terapii maścią kalcypotriol/betametazon;
- ryzyko miejscowych działań niepożądanych na powierzchni zmian łuszczykowych lub w ich sąsiedztwie w trakcie stosowania preparatu złożonego jest niższe średnio o połowę w porównaniu z kalcypotriolem oraz o 78% w porównaniu z takalcytolem;
- ryzyko świądu (najczęściej występujące zdarzenie) było istotnie niższe w grupach eksperymentalnych, zarówno w 4-tygodniowym okresie obserwacji ($p = 0,003$), jak i 12-tygodniowym ($p = 0,008$); również pozostałe działania niepożądane występowały rzadziej w grupie eksperymentalnej, ale ryzyko ich pojawienia się nie różniło się znamienne między grupami;
- prawdopodobieństwo rezygnacji z powodu działań niepożądanych było istotnie niższe w trakcie terapii złożonej niż kalcypotriolem stosowanym raz dziennie (RR = 0,20 [95% CI: 0,06; 0,67], $p=0,01$).

W porównaniu z betametazonem: działania niepożądane łącznie występowały rzadziej podczas terapii maścią dwuskładnikową, ale nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

52-tygodniowe leczenie preparatem złożonym wiązało się z niższym ryzykiem co najmniej jednego działania niepożądanego niż w dwóch pozostałych grupach, przy czym istotność statystyczną wyniku stwierdzono tylko w porównaniu z grupą preparat złożony/kalcypotriol (4 tyg./48 tyg.); RR = 0,57 (0,42; 0,78); $p < 0,001$.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena opłacalności stosowania leczenia miejscowego zmian skórnych w przebiegu łuszczyki zwykłej przy zastosowaniu preparatu złożonego Daivobet,



Należy podkreślić, że biorąc pod uwagę liczne ograniczenia analizy otrzymane wyniki mogą odbiegać od rzeczywistych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena wpływu na budżet NFZ (oraz pacjenta) refundacji preparatu Daivobet w perspektywie [REDAKTOWANE]. Na podstawie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę, w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Daivobet ze środków publicznych [REDAKTOWANE]

Należy zwrócić uwagę, iż w analizie wnioskodawcy przyjęte w założeniach komparatory stanowiące pojedyncze składniki ocenianego preparatu tj. preparaty zawierające kalcypotriol w postaci maści oraz preparaty zawierające betametazon stosowany miejscowo, w chwili obecnej, jak i w trakcie opracowywania analiz przedstawionych przez wnioskodawcę nie były refundowane. W związku z powyższym zarówno udział w rynku preparatu Daivobet, jak i inkrementalne wydatki NFZ z tytułu refundacji ocenianego preparatu są trudne do oszacowania.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz inne ograniczenia analizy, otrzymane wyniki dotyczące inkrementalnych wydatków z perspektywy polskich pacjentów, jak i NFZ mogą okazać się w znacznym stopniu niedoszacowanie.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych postępowania klinicznego, opisanych w 10 dokumentach, oraz 9 rekomendacji finansowych. W świetle odnalezionych wytycznych klinicznych, terapia łączona: kalcypotriol/betametazon wykazuje większą efektywność i mniejsze miejscowe działania niepożądane (podrażnienie) niż monoterapia każdą substancją z osobna. Zaleca się ją w pierwszych czterech tygodniach leczenia indukcyjnego w łagodnej do umiarkowanej łuszczycy, a także aby uzyskać szybką poprawę. Leczenie może trwać maksymalnie 4 tyg., po czym zaleca się monoterapię kalcypotriolem lub schemat: kalcypotriol w tygodniu i preparat łączony w weekend. Pacjent musi być jednak pod kontrolą lekarza ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem kortykosteroidów. Prawie wszystkie Agencje rekomendują finansowanie Daivobetu ze środków publicznych, z wyjątkiem katalońskiej, przy czym zwraca się uwagę na wyższy koszt dwuskładnikowego preparatu w stosunku do terapii skojarzonej oddzielnymi preparatami. Jedna rekomendacja umieszcza Daivobet w I linii leczenia (SMC), dwie w kolejnej linii (PBAC, CED) – po niepowodzeniu monoterapii kalcipotriolem lub betametazonem, pozostałe nie odnoszą się do linii leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[redacted] Rady Przejrzystości

[redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem oceny raportu ws. oceny leku AOTM-DS-DKTM-433-02-2011 „*Daivobet® (calcipotriolum, bethamethasonum) miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej*”. Warszawa, marzec 2012.