

**Daivobet® żel**  
**(kalcypotriol/dipropionian betametazonu)**  
**w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej**  
**oraz łuszczycy owłosionej skóry głowy**

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa  
Czerwiec 2012

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>7</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>9</b>
<b>2 POPULACJA</b> .....	<b>10</b>
2.1 DEFINICJA PROBLEMU ZDROWOTNEGO .....	10
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	11
2.3 PATOGENEZA I ETIOLOGIA .....	15
2.4 OBJAWY.....	16
2.5 DIAGNOSTYKA.....	17
2.6 LECZENIE .....	17
2.7 ROKOWANIE .....	18
<b>3 INTERWENCJA – KALCYPOTRIOL/DIPROPIONIAN BETAMETAZONU</b> .....	<b>23</b>
3.1 WSKAZANIA .....	24
3.2 DAWKOWANIE .....	24
3.3 PRZECIWSKAZANIA.....	25
3.4 DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE .....	25
3.5 WSTĘPNIE ZIDENTYFIKOWANE BADANIA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA PREPARATU DAIVOBET® ŻEL 26	
<b>4 KOMPARATORY</b> .....	<b>30</b>
<b>5 EFEKTY ZDROWOTNE</b> .....	<b>34</b>
<b>6 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE</b> .....	<b>35</b>
6.1 REKOMENDACJE AOTM ORAZ STAN REFUNDACJI W POLSCE.....	35
6.2 REKOMENDACJE INNYCH AGENCJI HTA .....	36
<b>7 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO</b> .....	<b>38</b>
<b>SPIS TABEL</b> .....	<b>40</b>
<b>SPIS RYCIN</b> .....	<b>41</b>
<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	<b>42</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bid	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
HLA	antygeny zgodności tkankowej (ang. <i>human leukocyte antigen</i> )
nd	nie dotyczy
PASI	Skala Oceny Nasilenia Łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> )
PDI	skala oceniająca stopień niepełnosprawności w łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Disability Index</i> )
qd	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i> )
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
TSS	suma objawów klinicznych ( <i>Total Sign Score</i> )

## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania preparatu Daivobet® żel (kalcypotriol + dipropionian betametazonu) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO<sup>1</sup>:

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

---

<sup>1</sup> PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

---

## 2 POPULACJA

Populację docelową w omawianym problemie decyzyjnym stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą skóry gładkiej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego oraz łuszczycą owłosionej skóry głowy. W poniższych podrozdziałach omówiono najważniejsze zagadnienia dotyczące przebiegu, rozpowszechnienia i leczenia choroby.

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Łuszczyca jest przewlekłą autoimmunologiczną, nawrotową chorobą skóry, o podłożu genetycznym. Istotą procesu chorobowego jest wzmożona liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. Choroba objawia się występowaniem zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, brunatno-czerwonych blaszek, o drobnopłatkowej złuszczonej powierzchni, początkowo drobnych, z czasem zlewających się w blaszki szerzące się obwodowo. Zmiany mogą być umiejscowione w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, uogólniać się na tułów a także pokrywać znaczne obszary skóry.

Wyróżnia się 3 podstawowe kliniczne typy łuszczycy, traktowane jako odrębne jednostki chorobowe:

- łuszczycę zwykłą (łac. *psoriasis vulgaris*), kod ICD10: L40.0;
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*), kod ICD10: L40.1/3;
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*), kod ICD10: L40.5;

oraz

- erythrodermię łuszczycową (łac. *erythrodermia psoriatica*) – postaci tej nie traktuje się jako odrębnej jednostki chorobowej, lecz jako skrajnie ciężką postać, mogącą wystąpić w przebiegu każdej z trzech powyższych odmian.<sup>1</sup>

Duża różnorodność zmian skórnych pozwala na wydzielenie kilku podtypów każdego z wyżej wymienionych. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwykła (plackowata), występująca w ok. 80% przypadków.<sup>2</sup>

Wykwity łuszczycy zwykłej występują zazwyczaj nad wystającymi punktami kostnymi (łokcie, kolana, ręce, okolica krzyżowa) oraz na skórze owłosionej głowy. Szacuje się, że łuszczyca owłosionej skóry głowy pojawia się w 80% przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą.<sup>3</sup>

Problem łuszczycy nie dotyczy jedynie pacjenta i jego najbliższego otoczenia, lecz ma znacznie szerszy, społeczny zasięg. Pomimo iż łuszczyca nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu pacjentów, jej kliniczna manifestacja negatywnie wpływa na chorych, w znaczący sposób determinując ich jakość życia.

## 2.2 Epidemiologia

Łuszczycyca należy do najczęstszych dermatoz, badania epidemiologiczne prowadzone na całym świecie szacują częstość łuszczycy w granicach 0,3-4,8%.<sup>4</sup> Częstość występowania choroby zależy od rasy i szerokości geograficznej i jest najwyższa w północnych obszarach Europy (4,8% populacji Norwegii), zaś najniższa wśród mieszkańców Afryki i Azji a także wśród niektórych grup etnicznych tj.: Indian Ameryki Północnej, Eskimosów, Mongołów, mieszkańców Afryki Wschodniej (0-0,8%).<sup>4,5</sup> Średni współczynnik rozpowszechnienia choroby w populacji europejskiej wynosi ok. 2% (Tab. 1), a współczynnik zapadalności wynosi 100,5/100 tys. ludności.<sup>6</sup>

Przyjmując, że częstość występowania łuszczycy w Polsce nie odbiega od średniej wartości w Europie, liczbę osób z łuszczycą w Polsce szacuje się na ok. 760 000. Większość przypadków łuszczycy (80%) stanowi łuszczycyca zwyczajna, co odpowiada liczbie ok. 600 000 chorych.<sup>2</sup> Wg opinii ekspertów, w ok. 25-30% przypadków łuszczycyca występuje w postaci ciężkiej i umiarkowanej.<sup>7</sup> Na tej podstawie można przypuszczać, że odsetek pacjentów z łuszczycą łagodną, poddającą się leczeniu miejscowemu, wynosi ok. 75-70%, co odpowiada liczbie ok. 420 000 – 450 000 chorych. Szacuje się, że łuszczycyca skóry głowy występuje u 80% chorych z łuszczycą zwyczajną, co w warunkach polskich odpowiada liczbie ok. 350 000 pacjentów.<sup>3</sup>

**Tab. 1**  
**Rozpowszechnienie łuszczy, na podstawie wyników badań epidemiologicznych.<sup>4</sup>**

Kraj	Identyfikator badania	Liczba pacjentów i badanej populacji (wiek)	Miara	Chorobowość [%]	Referencje
Chorwacja	Barisic-Drusko 1989	8 416	PT		1,5 [8]
Hiszpania	Ferrandiz 2001	12 938 (w-tnie grupy wiekowe)	LT	1,2-1,4	[9]
Włochy	Naldi 2004	3 660 (> 45 lat)	PT		3,1 [10]
Wlk. Brytania	Gelfand 2005a	7 533 475 (w-tnie grupy wiekowe)	LT		1,5 [11]
Wlk. Brytania	Nevitt 1996	5 395 (w-tnie grupy wiekowe)	PT		1,5 [12]
Anglia	Rea 1976	2 180 (15-74 lat)	PT		1,6 [13]
Dania	Brandrup 1981	3 892 (16-99 lat)	LT	3,2 (mężczyźni); 2,5 (kobiety)	[14]
Wyspy Owcze	Lomholt 1964	10 984	PT		2,8 [15]
Szwecja	Lindegard 1986	159 200	PP (10 lat)		2,3 [16]
Szwecja	Hellgren 1964	38 670 (> 6 lat)	PT		2,0 [17]
Norwegia	Kavli 1985a	14 667 (20-54 lat)	LT		4,8 [18]
Norwegia	Braathan 1989	10 576 (w-tnie grupy wiekowe)	LT		1,4 [19]
Norwegia (Lapończycy)	Falk 1993	2 963 (w-tnie grupy wiekowe)	LT		1,4 [20]
Norwegia (Lapończycy)	Kavli 1985b	2 000	PP (4 lata)		0,6 [21]
USA	Koo 1996	50 000 (w-tnie grupy wiekowe)	LT		2,6 [22]
USA	Stern 2004	27 220 (> 18 lat)	LT		2,2 [23]



Kraj	Identyfikator badania	Liczba pacjentów i badanej populacji (wiek)	Miara	Chorobowość [%]	Referencje
USA	Johnson 1978	20 749 (1-74 lat)	PT	1,4	[24]
USA (Afroamerykanie)	Gelfand 2005b	2 443 (18 lat)	LT	1,3	[25]
Australia	Quirk 1979	1 037 (> 18 lat)	PT	2,3	[26]
Chiny	Yip 1984	670 000	LT	0,05-0,8	[27]
			średnia_świat	1,9	
			średnia_Europa	2,0	

PT – chorobowość punktowa (*point prevalence*); PP – chorobowość okresowa (*period prevalence*); LT – chorobowość w ciągu całego życia (*lifetime prevalence*)

## 2.3 Patogeneza i etiologia

Na chwilę obecną bezpośrednia przyczyna łuszczycy wciąż pozostaje nieznana. Istotą procesu chorobowego jest nadmierna proliferacja keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony i nieprawidłowy cykl ich dojrzewania. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu komórek naskórka są następstwem zaburzenia funkcji limfocytów T. Ocenia się, iż u osoby chorej, u której zmiany łuszczycowe obejmują 20% powierzchni ciała, liczba limfocytów T w blaszkach łuszczycowych 3-krotnie przewyższa liczbę limfocytów krążących we krwi. Limfocyty pomocnicze CD4+(Th) dominują w skórze właściwej, natomiast limfocyty cytotoksyczne CD8+ (Tc), co jest swoistą cechą łuszczycy, gromadzą się głównie w naskórku.<sup>28</sup>

Istnieją dwie teorie wyjaśniające związek pomiędzy hiperproliferacją keratynocytów i aktywacją układu immunologicznego. Pierwsza z nich sugeruje, że podstawą reakcji łuszczycowej są zaburzenia aktywacji układu immunologicznego. Stymulacja limfocytów i dalsza kaskada reakcji zapalnej miałyby w tym przypadku odbywać się przy udziale antygenów czy autoimmunizacji. Druga teoria zakłada, że genetycznie predysponowane keratynocyty są bezpośrednio aktywowane przez czynniki zewnętrzne i indukowane do syntezy i wydzielania cytokin, aktywujących limfocyty T.<sup>29</sup>

Rozwój łuszczycy uwarunkowany jest zarówno predyspozycjami genetycznymi jak i różnorodnymi czynnikami środowiskowymi. Choroba jest najprawdopodobniej poligenopatią, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, z niekompletną penetracją genu. Najwcześniej zdefiniowanym czynnikiem łączonym z występowaniem choroby jest układ antygenów zgodności tkankowej HLA, którego geny zlokalizowane są m.in. na krótkim ramieniu chromosomu 6. Stwierdzono, że u pacjentów z łuszczycą częściej występują niektóre fenotypy układu HLA, m.in. fenotyp HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16, a zwłaszcza HLA-Cw6, którego gen zlokalizowano w *loci* nazwanym PSORS 1 (*psoriasis susceptibility locus*). PSOR 1 najsilniej predysponuje do zachorowania na łuszczycę. Wyniki najnowszych badań nad podłożem genetycznym łuszczycy wskazują również na inne geny związane z łuszczycą, zlokalizowane m.in. na chromosomie 1, 3, 4, 16 i 17.<sup>29</sup> Antygen HLA-Cw6 wpływa także na wiek ujawnienia się choroby i stanowi kryterium wyodrębnienia dwóch genetycznych typów łuszczycy:

- 1) typ I (młodzieńczy) – ujawnia się zwykle przed 40. rokiem życia, charakteryzuje się częstym występowaniem wśród członków rodziny i ciężkim przebiegiem z licznymi nawrotami oraz obecnością antygeny HLA-Cw6 w 80% przypadków; stanowi ok. 75% wszystkich przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą;
- 2) typ II (dorosłych) – ujawnia się po 40. roku życia, ze szczytem zachorowania w 60. roku życia, raczej nie obserwuje się występowania rodzinnego, a przebieg jest łagodniejszy; obecność antygeny HLA-Cw6 stwierdza się w 15% przypadków; stanowi ok. 25% przypadków zachorowań na łuszczycę zwykłą.<sup>1,29</sup>

Wysiew zmian łuszczycowych lub nasilenie przebiegu choroby prowokuje szereg czynników zewnętrznych i wewnętrznych, których przykłady zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tab. 2**  
**Przykłady czynników predysponujących do wystąpienia łuszczycy.<sup>29</sup>**

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

## 2.4 Objawy

Łuszczyca zwykła cechuje się obecnością na skórze brunatno-czerwonych grudek, stanowiących pierwotne wykwity w przebiegu choroby. Grudki stopniowo szerzą się obwodowo tworząc rumieniowo-złuszczające zmiany pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami łuszczycowymi (*plaques psoriasis*), widocznie odgraniczone od zdrowej skóry; wykwity większe od 1 cm określane są blaszkami. W typowym obrazie zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan, wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolicy krzyżowej, łuszczyca może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała. Ze względu na morfologię zmian skórnych wyróżnia się następujące podtypy łuszczycy zwykłej: łuszczyca wysiewna, łuszczyca monetowata, łuszczyca geograficzna, łuszczyca obrączkowata oraz łuszczyca wysiękowa. Każdemu z głównych

typów łuszczycy zmianom skórnym towarzyszyć mogą zmiany paznokciowe; sytuacja taka dotyczy ok. 1/3 pacjentów.<sup>29</sup>

Skóra głowy często stanowi pierwszą lokalizację zmian łuszczycowych. Kliniczne objawy łuszczycy w obrębie skóry głowy są bardzo zmienne – od niewielkiego, ledwo dostrzegalnego złuszczenia do nasilonej hiperkeratozy. Choroba przyjmuje postać zgrubiałych placków, dokładnie odgraniczonych od skóry zdrowej lub rozlanych na czoło i skórę za uszami.<sup>30</sup> U niektórych pacjentów może wystąpić łagodna, zazwyczaj przejściowa, utrata włosów, a w ciężkich przypadkach – łysienie bliznowaciejące.<sup>31</sup>

Łuszczycyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nawroty choroby często występują jesienią i wiosną, co można wyjaśnić prowokującym działaniem infekcji dróg oddechowych i zmniejszeniem nasłonecznienia w tym okresie. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczycy są całkowicie nieprzewidywalne.

## 2.5 Diagnostyka


Diagnostyka łuszczycy opiera się na wywiadzie lekarskim a także widocznych objawach skórnych. W przypadku wątpliwości lekarz może zlecić wykonanie badania histopatologicznego. W obrazach histopatologicznych stwierdza się obecność parakeratotycznej warstwy rogowej (zawierającej resztki jąder komórkowych), a w jej obrębie:

- ogniskową akumulację granulocytów obojętnochłonnych (tzw. mikroropnie munro),
- brak warstwy ziarnistej,
- pogrubienie warstwy kolczystej,
- zwiększoną liczbę podziałów w obrębie warstwy podstawnej naskórka.

## 2.6 Leczenie

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

U większości chorych z łżejszymi postaciami łuszczycy, zajmującymi nie więcej niż 25% powierzchni skóry, wystarczające jest leczenie miejscowe. W terapii miejscowej stosuje się preparaty zawierające hormony kortykosteroidowe, pochodne witaminy D, kwas salicylowy, ditranol, dziegieć. W przypadku łuszczycy skóry głowy, z uwagi na obecność włosów, istnieje szczególna trudność w stosowaniu leków miejscowych. Aplikację na



---

skórę owłosioną ułatwiają preparaty, o odpowiedniej konsystencji (m.in. szampony, żele).

W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego, stosuje się terapie ogólne: fotochemioterapię (kąpiel lub podanie doustne psoralenu wraz z naświetlaniem UVA lub UVB [PUVA, PUVB]) lub retinoidy (ew. łączone z PUVA), leki immunosupresyjne, głównie metotreksat lub cyklosporynę a także leki biologiczne, inhibitory TNF-alfa (m.in. etanercept, adalimumab, infliksimab). Wskazaniami do leczenia ogólnego w łuszczycy są ponadto: zmiany zajmujące ponad 25% powierzchni ciała, przebieg choroby znacznie obciążający psychicznie chorego lub uniemożliwiający wykonywanie pracy zawodowej, łuszczycy krostkowa, łuszczycy stawowa, erythrodermia łuszczycowa.<sup>32</sup>

W Tab. 3 przedstawiono wytyczne miejscowego leczenia łuszczycy zgodne z rekomendacjami agencji i organizacji międzynarodowych. Wszystkie wymienione publikacje rekomendują stosowanie miejscowych kortykosteroidów, analogów witaminy D<sub>3</sub> oraz połączenia obu substancji w leczeniu łuszczycy zwykłej, ze względu na wyższą skuteczność w porównaniu z alternatywnymi terapiami miejscowymi, potwierdzoną wysokiej jakości badaniami klinicznymi. W przypadku łuszczycy skóry nieowłosionej rekomendacje dotyczą tylko preparatów w postaci maści; w momencie publikowania wytycznych połączenie kalcypotriolu z betametazonem w postaci żelu przeznaczone było tylko do stosowania w obrębie owłosionej skóry głowy.

## 2.7 Rokowanie

Łuszczycy ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczycy są całkowicie nieprzewidywalne. Okres remisji po leczeniu może trwać od kilku tygodni do kilku lat. Nie istnieje obecnie metoda całkowitego wyleczenia, aczkolwiek różnorodne terapie pozwalają na redukcję i kontrolowanie zmian chorobowych. Wybór zastosowanej terapii ma do pewnego stopnia wpływ na czas remisji. U części osób udaje się uzyskać pełne ustąpienie zmian (remisja całkowita), u innych mimo intensywnego leczenia część opornych zmian pozostaje (remisja częściowa). Zmiany sporadycznie mogą też ustępować samoistnie. Z czasem przebieg choroby może ulegać nasileniu, złagodzeniu lub utrzymywać się na stałym poziomie. W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy zmiany chorobowe wykazują tendencję do utrzymywania się pomimo leczenia i remisji w innych okolicach skóry.

Tab. 3

Zestawienie wytycznych klinicznych odnośnie miejscowego leczenia łuszczycy zwykłej obowiązujących na terenie Wlk. Brytanii, Niemiec, Szkocji, Kanady oraz USA (w większości wytyczne dotyczą maści lub nie precyzują postaci leku.).\*

Kraj	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
Polska (PTD) <sup>33</sup>	nd	<p>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteoidem,</li> <li>• cygnolina,</li> <li>• monoterapia pochodnymi wit. D<sub>3</sub>,</li> </ul> <p>leki keratolityczne jedynie na początku terapii, w celu usunięcia łusek</p> <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, stosowane przez krótki okres,</li> <li>• pochodne wit. A (tazaroten),</li> <li>• dziegiecie</li> </ul>
	nd	<p>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY</p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne wit. D<sub>3</sub> w połączeniu z glikokortykosteoidem na podłożu żelowym,</li> <li>• glikokortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek</li> </ul> <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dziegiecie w postaci szamponów,</li> <li>• pochodne wit. D<sub>3</sub> w monoterapii,</li> </ul>



Kraj	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
Szkocja <sup>34</sup> (SIGN)	A	ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z kalcypotriolem (produkt złożony w postaci maści) jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi w leczeniu łuszczycy zwykłej.
	A	W długoterminowym leczeniu miejscowym rekomendowane jest stosowanie analogów wit. D <sub>3</sub> .
	B	W sytuacji, gdy analogi wit. D <sub>3</sub> są nieefektywne lub nietolerowane, rekomendowane jest stosowanie ditranolu, smoły węglowej lub tazarotenu w odpowiedniej grupie pacjentów.
	D	Długoterminowe, regularne miejscowe leczenie silnymi lub bardzo silnymi kortykosteroidami jest nierekomendowane, z uwagi na działania niepożądane.
	B	ŁUSZCZYCA OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY Krótkoterminowa terapia miejscowymi kortykosteroidami o silnym działaniu w monoterapii lub w skojarzeniu z analogami wit. D <sub>3</sub> jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy skóry głowy.
	✓	Stosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy, smołę węglową, oleje jest rekomendowane przy znacznym nasileniu zmian chorobowych. Miejscowe kortykosteroidy o bardzo silnym działaniu są rekomendowane w leczeniu przypadków opornych na leczenie.
Wlk. Brytania <sup>35</sup> (British Association of Dermatologists)	nd	ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ Kalcypotriol jest skuteczniejszy niż kalcytrol, takalcytol, smoła węglowa i ditranol w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej. Kalcypotriol ma zblizoną skuteczność do miejscowych kortykosteroidów. Leczenie kalcypotriolem jest wolne od działań niepożądanych typowych dla miejscowych kortykosteroidów, aczkolwiek wiąże się z częstym występowaniem reakcji drażniących. Kalcypotriol stanowi jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu.

Kraj	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
	nd	<p>Kalcypotriol/betametazon jest skuteczniejszy niż stosowanie każdego składnika osobno. Kalcypotriol/betametazon jest rekomendowany w leczeniu długoterminowym tylko w skojarzeniu z kalcypotriolem w monoterapii (np. kalcypotriol/betametazon i kalcypotriol naprzemiennie w okresach 4-tygodniowych). Kalcypotriol/betametazon jest rekomendowany jako terapia drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia kalcypotriolem.</p> <p><b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONA SKÓRY GŁOWY</b></p>
	nd	<p>Rekomendowaną terapią I rzutu są preparaty zawierające smołę węglową, które mogą być stosowane w połączeniu z kwasem salicylowym, preparatami zawierającym olej, miejscowym kortykosteroidem o silnym działaniu lub kalcypotriolem lub w połączeniu z więcej niż jednym z ww.</p>
Niemcy <sup>36</sup> ( <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i> )	A	<p><b>ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ</b></p> <p>Miejscowe kortykosteroidy są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej.</p>
	A	<p>Analogi wit. D<sub>3</sub> są wysoce rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (szczególnie w pierwszych czterech tygodniach leczenia).</p>
	B	<p>Tazaroten może być stosowany w leczeniu łagodnej do umiarkowanej łuszczycy zwykłej.</p>
	B	<p>Ditranol jest rekomendowany w monoterapii jako terapia wprowadzająca w leczeniu szpitalnym.</p>
Niemcy <sup>37</sup> ( <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft</i> )	nd	<p><b>ŁUSZCZYCA OWŁOSIONA SKÓRY GŁOWY</b></p> <p>Miejscowe kortykosteroidy i analogi wit. D<sub>3</sub> stosowane w monoterapii oraz w skojarzeniu ze sobą są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy.</p>
	nd	<p>Rekomendowaną terapią inicjującą, przy znacznym nasileniu zmian chorobowych, jest terapia kwasem salicylowym, kontynuowana przez kilka dni.</p>
	nd	<p>Preparaty zawierające smołę węglową nie są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy.</p>
	nd	<p>Ditranol jest rekomendowany w przypadkach opornych na leczenie.</p>



Kraj	Poziom rekomendacji	Treść rekomendacji
Kanada <sup>38</sup> ( <i>Canadian Dermatology Association</i> )	A	ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ Miejscowe kortykosteroidy są rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną postacią łuszczycy zwykłej.
	A	Miejscowe leczenie kalcypotriolem oraz kalcypotriolem w skojarzeniu z betametazonem jest rekomendowane jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z łagodną postacią łuszczycy zwykłej.
	B	W odpowiedniej grupie pacjentów, tazaroten może być stosowany sam lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.
		ŁUSZCZYCA OWŁOSIONA SKÓRY GŁOWY
	A	Miejscowe kortykosteroidy oraz kalcypotriol są rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry głowy o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.
USA <sup>39</sup> ( <i>American Academy of Dermatology</i> )	A	ŁUSZCZYCA SKÓRY GŁADKIEJ Kortykosteroidy w monoterapii lub w skojarzeniu (z innymi lekami miejscowymi, promieniowaniem UV) są rekomendowane w leczeniu łuszczycy zwykłej.
	A	Analogii wit. D <sub>3</sub> w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami są rekomendowane w leczeniu łuszczycy zwykłej.

\* Z uwagi na brak wytycznych odnośnie stosowania preparatu kalcypotriol/betametazon w postaci żelu w łuszczycy skóry gładkiej, przedstawiono wytyczne stosowania leku w postaci maści.

A – rekomendacja oparta na spójnych i wysokiej jakości dowodach (metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej. B – rekomendacja oparta na spójnych dowodach o umiarkowanej jakości (badania obserwacyjne obarczone bardzo niskim ryzykiem błędu, przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej lub dowodach ekstrapolowanych z badań o wysokiej jakości. C – rekomendacja oparta na spójnych dowodach o niższej jakości (badania obserwacyjne obarczone niskim ryzykiem błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej lub dowodach ekstrapolowanych z badań o umiarkowanej jakości. D – rekomendacja oparta na opinii ekspertów, opisach przypadków.

✓ – zalecana praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy ekspertów uczestniczących w przygotowaniu wytycznych

### 3 INTERWENCJA – KALCYPOTRIOL/DIPROPIONIAN BETAMETAZONU

Żel zawierający połączenie kalcyptriolu 0,05 mg i dipropionianu betametazonu 0,5 mg zarejestrowany jest w Polsce pod nazwą handlową Daivobet®.

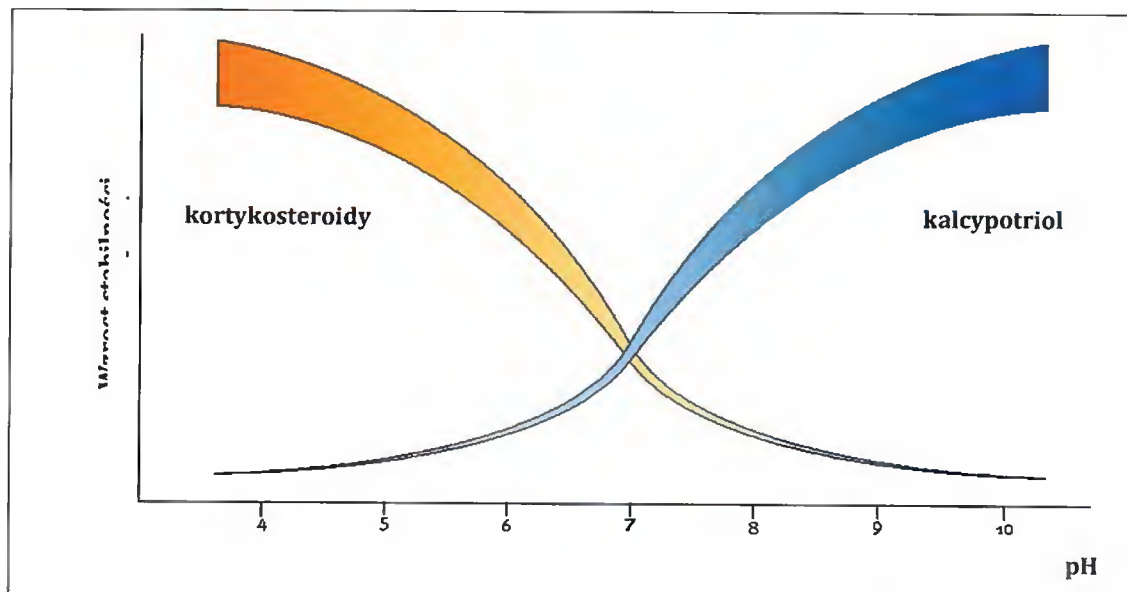
Tab. 4  
Podstawowe informacje na temat preparatu Daivobet®.<sup>40</sup>

<b>Nazwa handlowa</b>	Daivobet (50 µg + 0,5 mg)/g żel
<b>Nazwa międzynarodowa</b>	<i>Calcipotriolum, Betamethasoni dipropionas</i>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b>	leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego, kalcyptriol w połączeniu z innymi lekami (D05 AX 52)
<b>Postać farmaceutyczna</b>	żel
<b>Skład</b>	0,05mg kalcyptriolu + 0,5 mg dipropionianu betametazonu w 1g żelu
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	bd
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski</b>	19744
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	LEO Pharmaceuticals Products Ltd. A/S 55, Industriparken DK-2750 Ballerup Dania

Daivobet® jest pierwszą i jedyną terapią oferującą korzyści płynące z dwóch uzupełniających się mechanizmów działania: miejscowego sterydu w postaci dipropionianu betametazonu i analogu witaminy D<sub>3</sub>, kalcyptriolu. Dopóki nie opracowano preparatu Daivobet®, kalcyptriol i steryd nie mogły być stosowane jednocześnie, ponieważ wykazują optymalną stabilność w środowiskach o różnym poziomie pH (Ryc. 1).



Ryc. 1  
Stabilność kortykosteroidów oraz kalcypotriolu w zależności od pH (źródło: dane dostarczone przez producenta)



Analog witaminy D<sub>3</sub> i miejscowy steryd działają na łuszczycę w różny sposób. Kalcypotriol normalizuje funkcjonowanie naskórka (indukcja różnicowania i hamowanie proliferacji keratynocytów) oraz zmniejsza stan zapalny. Dipropionian betametazonu działa miejscowo przeciwzapalnie, przeciwświądowo, zwężająco na naczynia krwionośne i immunosupresyjnie.

### 3.1 Wskazania

Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.

Przed wprowadzeniem na rynek preparatu Daivobet® żel, połączenie kalcypotriol/betametazon w postaci żelu (dostępne pod nazwą handlową Xamiol®) wskazane było tylko w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

### 3.2 Dawkowanie

#### Dorośli

Żel Daivobet należy stosować na obszar skóry dotknięty chorobą raz na dobę.

W przypadku stosowania na owłosionej skórze głowy dawka standardowa dawka leku wynosi od 1 g do 4 g żelu na dobę.

Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kalcyptriol maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 15 g. Powierzchnia skóry leczonej produktami leczniczymi zawierającymi kalcyptriol nie powinna przekraczać 30% powierzchni ciała.

Zalecany okres leczenia wynosi 4 tygodnie w obszarach owłosionej skóry głowy i 8 tygodni w pozostałych obszarach skóry. Po tym czasie, jeżeli to konieczne, można rozpocząć pod kontrolą lekarza powtórne leczenie żelem Daivobet.

#### Dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania żelu Daivobet u dzieci poniżej 18 roku życia nie została ustalona. Brak jest dostępnych danych.

### 3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do leczenia preparatem Daivobet® są następujące:

- nadwrażliwość na substancje czynne (kalcyptriol lub dipropionian betametazonu) lub substancje pomocnicze;
- powierzchnia skóry objęta zmianami łuszczycowymi w ponad 30%;
- erytrodermia łuszczykowa, łuszczyca złuszczająca, łuszczyca krostkowa;
- ciężkie zaburzenia nerek i czynności wątroby;
- zaburzenia metabolizmu wapnia;
- wirusowe zakażenia skóry (np. opryszczka, ospa wietrzna);
- grzybicze, bakteryjne lub pasożytnicze zakażenia skóry;
- zmiany skórne w przebiegu kiły, gruźlicy;
- inne zmiany skórne: zapalenie skóry okołowargowej, trądzik pospolity, trądzik różowaty, atrofia skóry, rozstępy, rybia łuska, owrzodzenia, rany, świąd narządów płciowych lub okolic odbytu;
- łamliwość żył skórnych.

### 3.4 Działania niepożądane

W programie klinicznym produktu Daivobet® a także w badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu leku na rynek zidentyfikowano działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli.

Tab. 5

Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia żelem Daivobet® wg EMA.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100
zaburzenia oka		podrażnienie oka



zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	zaostrenie łuszczycy, uczucie pieczenia skóry, ból lub podrażnienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie skóry, rumień, trądzik, suchość skóry, wysypka, wysypka krostkowa
--------------------------------------	-------	--

### 3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Daivobet® żel

W poniższej tabeli zestawiono podstawowe informacje na temat wstępnie zidentyfikowanych randomizowanych badań kontrolowanych dotyczących efektywności klinicznej preparatu Daivobet® żel w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w żelu. Technologię porównywano z kalcypotriolem i betametazonem stosowanymi w monoterapii, jak również z takalcytolem i placebo.

We wstępnym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat łączący kalcypotriol i betametazon z tymi substancjami podawanymi osobno w leczeniu skojarzonym (np. kalcypotriol stosowany rano i betametazon wieczorem).

Tab. 6

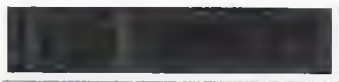
Charakterystyka wstępnie zidentyfikowanych badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu w połączeniu z dipropionianem betametazonu (50 µg +0,5 mg/g) w postaci żelu leczenia łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Lp.	Badanie	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja (postać)	Komparatory (postać)	Metoda badania
1.	Fleming 2010	364	8	łuszczycza zwykła	Gr.1: kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel)	Gr.2: kalcypotriol <i>qd</i> (żel) Gr.3: dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel) Gr.4: placebo (żel)	RCT
2.	Langley 2011	458	8	łuszczycza zwykła	Gr.1: kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel)	Gr.2: takalcytol <i>qd</i> (maść) Gr.3: placebo (żel)	RCT
3.	Luger 2008	869	52	łuszczycza owłosionej skóry głowy	Gr.1: kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (żel)	Gr.2: kalcypotriol <i>qd</i> (preparat na skórę owłosioną głowy)	RCT
4.	Buckley 2008	218	8	łuszczycza owłosionej skóry głowy	Gr.1: kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy)	Gr.2: dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy)	RCT

Lp.	Badanie	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja (postać)	Komparatory (postać)	Metoda badania
5.	Jemec 2008	1505	8	łuszczyca owłosionej skóry głowy	Gr.1: kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy)	Gr.2: kalcypotriol <i>qd</i> Gr.3: dipropionian betametazonu <i>qd</i> Gr.4: placebo Gr.2,3,4: (preparat na skórę głowy)	RCT
6.	Kragballe 2009 Ortonne 2009	312	8	łuszczyca owłosionej skóry głowy	Gr.1: kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy)	Gr.2: kalcypotriol <i>bid</i> (roztwór na skórę)	RCT
7.	van de Kerkhof 2009	1418	8	łuszczyca owłosionej skóry głowy	Gr.1: kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy)	Gr.2: kalcypotriol <i>qd</i> Gr.3: dipropionian betametazonu <i>qd</i> Gr.2,3: (preparat na skórę głowy)	RCT
8.	Tyring 2010	177	8	łuszczyca owłosionej skóry głowy pacjenci rasy czarnej i Latynosi	Gr.1: kalcypotriol/dipropionian betametazonu <i>qd</i> (preparat na skórę głowy)	Gr.2: placebo (preparat na skórę głowy)	RCT







## 4 KOMPARATORY

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), komparatorem dla oceny interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.<sup>41</sup> Zaleca się przeprowadzenie porównania z innymi technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Przy wyborze komparatorów do niniejszej analizy kierowano się lekami stosowanymi w pierwszej kolejności a także sposobem refundacji leków w Polsce.

Leki dostępne w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej to: kortykosteroidy, analogi wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol), ditranol, kwas salicylowy oraz preparaty na bazie dziegci. Zgodnie z wytycznymi leczenia, przedstawionymi w Tab. 3, najczęściej rekomendowana terapia w łuszczycy zwyczajnej (w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy) obejmuje kortykosteroidy oraz analogi wit. D<sub>3</sub> w monoterapii lub terapii skojarzonej. Ze względu na utrudnioną aplikację, preparaty stosowane w łuszczycy owłosionej skóry głowy występują pod postacią płynu, szamponu lub żelu.

Połączenie kortykosteroidu o silnym działaniu (dipropionianu betametazonu) z analogiem wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriolem) dostępne jest pod postacią preparatu Daivobet®, jednak oba aktywne składniki mogą być stosowane osobno. W Polsce refundowane są 4 rodzaje kortykosteroidów o: słabej sile działania (hydrokortyzon), umiarkowanej sile działania (deksametazon), dużej sile działania (flutykazon, mometazon) oraz bardzo dużej sile działania (klobetazol). Ww. substancje połączone są w dwie grupy limitowe: kortykosteroidy dermatologiczne – o słabej i średniej sile działania (grupa limitowa 55.0: deksametazon, hydrokortyzon) oraz dużej sile działania (grupa limitowa 56.0: klobetazol, flutykazon, mometazon; patrz rozdz. 6).

Wobec powyższego najbardziej optymalną strategią jest porównanie preparatu Daivobet® z miejscowymi kortykosteroidami o dużej sile działania (betametazon oraz refundowane: flutykazon i mometazon); analogami wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol) a także ze składnikami leku w leczeniu skojarzonym, ale stosowanymi jako osobne preparaty.

W poniższych tabelach przedstawiono podstawowe informacje odnośnie komparatorów zastosowanych w analizie.

Tab. 7  
Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających analogi wit. D<sub>3</sub>.

		Kalcypotriol <sup>[2,43]</sup>	Takalcytol <sup>[15,44]</sup>
<b>Grupa ATC (kod ATC)</b>		leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego, analogi wit. D <sub>3</sub> (D05 AX 02)	leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego, analogi wit. D <sub>3</sub> (D05 AX 04)
<b>Postać farmaceutyczna: wskazania</b>		krem, maść: łuszczycyca zwykła płyn: łuszczycyca owłosionej skóry głowy	maść: łuszczycyca zwykła emulsja: łuszczycyca owłosionej skóry głowy
<b>Przeciwwskazania</b>		nadwrażliwość na kalcypotriol lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych leku; zaburzenia gospodarki wapniowej	nadwrażliwość na składniki preparatu; ciąża i okres karmienia piersią; łuszczycyca krostkowa i grudkowa; zaburzenia gospodarki wapniowej; ciężka niewydolność wątroby, nerek bądź serca; obszary skóry przekraczające 15% jej całkowitej powierzchni (tj. powyżej 10 g maści dziennie); sączące zmiany rumieniowe, jeżeli jest z tym związana wyraźna okluzja.
<b>Dawkowanie</b>		2 x/dzień aplikacja na zmiany chorobowe	1 x/dzień aplikacja na zmiany chorobowe
<b>Działania niepożądane</b>		miejscowe, przemijające podrażnienie skóry; rzadko zapalenie skóry twarzy	przemijające, miejscowe reakcje skórne o łagodnym przebiegu (świąd, pieczenie, zaczerwienienie); rzadko kontaktowe zapalenie skóry lub nasilenie objawów łuszczycy

**Tab. 8**  
**Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania.**

	Retametazon <sup>13,15,16</sup>	Flutykazon <sup>17</sup>	Mometazon <sup>18,19</sup>
<b>Grupa ATC (kod ATC)</b>	kortykosteroidy stosowane w dermatologii, o silnym działaniu (D07 AC 01)	kortykosteroidy stosowane w dermatologii, o silnym działaniu (D07 AC 17)	kortykosteroidy stosowane w dermatologii, o silnym działaniu (D07 AC 13)
<b>Postać farmaceutyczna: wskazania</b>	maść, krem: łuszczyca, ostry i przewlekły wyprysk kontaktowy, niektóre postacie erytrodermii, liszaj czerwony, atopowe zapalenie skóry, liszaj rumieniowaty, neurodermit, łysienie plackowate, ukąszenia owadów  płyn: łuszczyca owłosionej skóry głowy, cięższe postacie łojotokowego zapalenia skóry, liszaja płaskiego i alergicznego zapalenia skóry, wyprysk kontaktowy, liszaj rumieniowaty	maść, krem: łuszczyca, wyprysk (dziecięcy, atopowy, pienneżkowaty, kontaktowy), świerzbieżąca guzkowa i ograniczona, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty, erytrodermia, ukąszenia owadów	maść, krem: choroby skóry reagujące na leczenie kortykosteroidami, tj. łuszczyca i atopowe zapalenie skóry
<b>Przeciwwskazania</b>	nadwrażliwość na składniki preparatu; zapalenie skóry okołowargowej, trądzik pospolity, trądzik różowaty, atrofia skóry, rybia łuska, owrzodzenia, rany, w pieluszkowym zapaleniu skóry; grzybicze, wirusowe, pasożytnicze lub bakteryjne zakażenia skóry; zmiany w okolicy odbytu i narządów płciowych		

Daivobet® żel w łuszczycy zwykłej – analiza problemu decyzyjnego

Betametazon <sup>13, 15, 16</sup>		Flutykazon <sup>17</sup>		Mometazon <sup>18, 19</sup>
<b>Dawkowanie</b>	1 x/dzień lub 2 x/dzień aplikacja na zmiany chorobowe	2 x/dzień aplikacja na zmiany chorobowe	1 x/dzień aplikacja na zmiany chorobowe	
<b>Działania niepożądane</b>	zaczernienie i rumień w miejscu aplikacji, pieczenie, podrażnienie, swędzenie, tworzenie pęcherzyków, zapalenie mieszków włosowych, suchość skóry, nadmierne owłosienie, trądzik posteroიდowy, odbarwienie skóry, zapalenie skóry wokół ust, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, maceracja skóry, wtórne zakażenia, zanik skóry, rozstępny skórny, potówki.			



## 5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.<sup>41</sup>

W analizie skuteczności badanego preparatu Daivobet® do punktów końcowych o istotnym znaczeniu w przebiegu leczenia łuszczycy zaliczono:

- wskaźnik odpowiedzi na leczenie PASI<sup>†</sup>
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie TSS<sup>‡</sup>;
- odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta;
- jakość życia pacjentów.

Ocena bezpieczeństwa opiera się na włączonych do analizy randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) oraz Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem następujących zdarzeń:

- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane dotyczące poszczególnych układów i narządów,
- działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zgony.

---

<sup>†</sup> Skala Oceny Nasilenia Łuszczycy (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*)

<sup>‡</sup> *Total Sign Score* (TSS) – suma objawów klinicznych (kolor, grubość, ułuszkowienie zmian chorobowych) ocenianych z osobna.

## 6 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

### 6.1 Rekomendacje AOTM oraz stan refundacji w Polsce

W dniu 26 marca 2012 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Daivobet® maść, we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy zwyczajnej, jako świadczenia gwarantowanego. W uzasadnieniu Rada wskazała na potwierdzoną badaniami klinicznymi wysoką skuteczność terapii łączonej kalcypotriol/betametazon oraz zmniejszone ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych, w porównaniu z monoterapią każdą substancją z osobna.<sup>50</sup>

W chwili obecnej preparat Daivobet®, jak również jego składniki (kalcypotriol i betametazon) nie są refundowane ze środków publicznych.

W skład leków stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy zwykłej, finansowanych w Polsce z funduszy publicznych, w ramach refundacji aptecznej, wchodzi: kortykosteroidy dermatologiczne – o słabej i średniej sile działania (grupa limitowa 55.0: deksametazon, hydrokortyzon) oraz dużej sile działania (grupa limitowa 56.0: klobetazol, flutykazon, mometazon). W poniższej tabeli zestawiono preparaty zawierające kortykosteroidy o dużej sile działania (grupa limitowa 56.0), podlegające refundacji oraz informacje na temat sposobu ich finansowania, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.<sup>51</sup>

Tab. 9

Wykaz refundowanych kortykosteroidów o silnym działaniu miejscowym (gr. limitowa 56.0).<sup>51</sup>

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Postać leku	Poziom odpłatności
<i>Clobetasolum</i>	CLOBEDERM	25 g	krem	50%
<i>Clobetasolum</i>	CLOBEDERM	25 g	maść	50%
<i>Clobetasolum</i>	DERMOVATE	25 g (tuba)	krem	50%
<i>Clobetasolum</i>	DERMOVATE	25 g (tuba)	maść	50%
<i>Clobetasolum</i>	DERMOVATE	25 ml (butelka)	roztwór na skórę	50%
<i>Clobetasolum</i>	DERMOVATE	50 ml (butelka)	roztwór na skórę	50%
<i>Clobetasolum</i>	NOVATE	30 g (tuba)	krem	50%
<i>Clobetasolum</i>	NOVATE	30 g (tuba)	maść	50%

<i>Fluticasanum</i>	CUTIVATE	15 g	krem	50%
<i>Fluticasanum</i>	CUTIVATE	15 g	maść	50%
<i>Mometasonum</i>	ELOSONE	15 g	krem	50%
<i>Mometasonum</i>	ELOSONE	30 g	krem	50%
<i>Mometasonum</i>	MOMEDERM	15 g	maść	50%

## 6.2 Rekomendacje innych agencji HTA

W poniższej tabeli zestawiono rekomendacje w sprawie finansowania preparatów zawierających połączenie kalcypotriol/betametazon, wydane przez polską, szkocką, francuską, australijską oraz nowozelandzką agencję HTA.

Rekomendacje donoszą się zarówno do preparatów w postaci maści (Daivobet®/Dovobet®) w leczeniu łuszczycy zwykłej, jak również do preparatów w postaci żelu (Xamiol®) w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.

W każdym przypadku rekomendowano finansowanie preparatów ze środków publicznych.

**Tab. 10**  
Rekomendacje w sprawie stosowania preparatu łączącego kalcypotriol i dipropionian betametazonu, wydane przez organizacje HTA.

Nazwa organizacji	Data wystawienia rekomendacji	Postać farmaceutyczna (wskazanie)	Rekomendacja
<i>Scotish Medicine Consortium (SMC)</i> <sup>52</sup>	11.2005	maść (łuszczycy zwykła)	pozytywna rekomendacja
<i>Scotish Medicine Consortium (SMC)</i> <sup>53</sup>	07.2009	żel (łuszczycy owłosionej skóry głowy)	pozytywna rekomendacja
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> <sup>54</sup>	05.2007	maść (łuszczycy zwykła)	pozytywna rekomendacja
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> <sup>55</sup>	04.2009	żel (łuszczycy owłosionej skóry głowy)	pozytywna rekomendacja
<i>Pharmaceutical Ben-</i>	07.2009	maść	pozytywna rekomendacja w po-

Nazwa organizacji	Data wystawienia rekomendacji	Postać farmaceutyczna (wskazanie)	Rekomendacja
<i>efits Advisory Committee (PBAC)</i> <sup>56</sup>		(łuszczyca zwykła)	pulacji pacjentów, u których monoterapia z kalcyptriolem lub miejscowymi kortykosteroidami jest nieskuteczna.
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i> <sup>57</sup>	07.2008	maść (łuszczyca zwykła)	pozytywna rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych	03.2012	maść (łuszczyca zwykła)	pozytywna rekomendacja



## 7 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena zasadności refundacji preparatu Daivobet® (kalcypotriol + dipropionian betametazonu) w leczeniu miejscowym łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Tabela poniżej przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

**Tab. 11**  
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci z łuszczycą zwykłą skóry gładkiej</li><li>• pacjenci z łuszczycą zwykłą owłosionej skóry głowy</li></ul>
<b>Interwencja</b>	kalcypotriol/dipropionian betametazonu w postaci żelu, stosowany raz dziennie
<b>Komparatory</b>	analogi wit. D <sub>3</sub> : <ul style="list-style-type: none"><li>✓ kalcypotriol,</li><li>✓ takalcytol;</li></ul> miejscowe kortykosteroidy o silnym działaniu: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ betametazon</li><li>✓ flutykazon</li><li>✓ mometazon;</li></ul> stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, ale jako składniki odrębnych preparatów
<b>Wyniki analizy klinicznej</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ wskaźnik odpowiedzi na leczenie PASI oraz TSS</li><li>✓ odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza i pacjenta</li><li>✓ jakość życia pacjentów</li><li>✓ bezpieczeństwo terapii</li></ul>
<b>Wyniki analizy ekonomicznej</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ koszt jednego roku życia w pełnym zdrowiu (zł/QALY)</li></ul>

**Wyniki analizy  
wpływu na budżet**

- ✓ wpływ na budżet płatnika publicznego
- ✓ wpływ na wydatki pacjentów z tytułu współpłacenia za leki
- ✓ organizacja systemu ochrony zdrowia
- ✓ aspekty etyczne i społeczne

---

## SPIS TABEL

Tab. 1 Przykłady czynników predysponujących do wystąpienia łuszczycy. <sup>8</sup> .....	16
Tab. 2 Zestawienie wytycznych klinicznych odnośnie miejscowego leczenia łuszczycy zwykłej obowiązujących na terenie Wlk. Brytanii, Niemiec, Szkocji, Kanady oraz USA.* .....	19
Tab. 3 Podstawowe informacje na temat preparatu Daivobet®. ....	23
Tab. 4 Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia żelem Daivobet® wg EMA. ....	25
Tab. 5 Charakterystyka wstępnie zidentyfikowanych badań pierwotnych skuteczności i bezpieczeństwa kalcypotriolu w połączeniu z dipropionianem betametazonu (50 µg +0,5 mg/g) w postaci żelu leczenia łuszczycy zwykłej, w tym łuszczycy owłosionej skóry głowy. ....	27
Tab. 6 Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających analogi wit. D <sub>3</sub> .....	31
Tab. 7 Podstawowe informacje na temat preparatów zawierających miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania. ....	32
Tab. 8 Wykaz refundowanych kortykosteroidów o silnym działaniu miejscowym (gr. limitowa 56.0). <sup>28</sup> .....	35
Tab. 9 Rekomendacje w sprawie stosowania preparatu łączącego kalcypotriol i dipropionian betametazonu, wydane przez organizację HTA. ....	36
Tab. 10 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	38

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Stabilność kortykosteroidów oraz kalcypotriolu w zależności od pH (źródło: dane dostarczone przez producenta).....	24
---	----

---

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Nockowski P. Łuszczyca – charakterystyka choroby, możliwości leczenia. Dolnośląskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Łuszczycę. [Link](#) [dostęp 11.03.2011].
- <sup>2</sup> Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103. NICE 2006
- <sup>3</sup> van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology* 1998;197:31-36.
- <sup>4</sup> Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. *Expert Rev. Dermatol.* 2006;1(1):63-75.
- <sup>5</sup> Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Human Molecular Genetics* 1998;7(10):1537–1545.
- <sup>6</sup> Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, *et al.* Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population based study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3):394-401.
- <sup>7</sup> Leczenie ciężkich postaci łuszczyca oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0358. Warszawa 2012.
- <sup>8</sup> Barisic-Drusko V, Paljan D, Kansky A, *et al.* Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venerol Suppl* 1989;146:178-179.
- <sup>9</sup> Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, *et al.* Prevalence of psoriasis in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15(1):20-23.
- <sup>10</sup> Naldi L, Colombo P, Placchesi R, *et al.* Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnosis of selected skin diseases in representative sample of the Italian population. *Dermatology* 2004;208(1): 38-42.
- <sup>11</sup> Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, *et al.* Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1537-1541.
- <sup>12</sup> Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996;135(4):533-537.
- <sup>13</sup> Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med* 1976;30(2):107-114.
- <sup>14</sup> Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venerol* 1981;61(4): 344-346.
- <sup>15</sup> Lombholt G. Psoriasis: prevalence, spontaneous course and genetics. A census study on the prevalence of skin diseases in the Faroe Islands. *Dan Med Bull* 1964;11:1-7.
- <sup>16</sup> Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172(6): 298-304.

- <sup>17</sup> Hellgren L. Psoriasis. A statistical, clinical and laboratory investigation of 255 psoriatics and matched healthy controls. *Acta Derm Venerol* 1964;44(3):191-207.
- <sup>18</sup> Kavli G, Forde OH, Arnesen E, *et al.* Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J* 1985;291(6501):999-1000.
- <sup>19</sup> Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T. Prevalence of psoriasis in Norway. *Acta Derm Venerol Suppl* 1989;142:5-8.
- <sup>20</sup> Falk ES, Vandbakk O. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population. *Acta Derm Venerol Suppl* 1993;182:6-9.
- <sup>21</sup> Kavli G, Stenvold SE, Vandbakk O. Low prevalence of psoriasis in Norwegian Lapps. *Acta Derm Venerol* 1985;65(3):262-263.
- <sup>22</sup> Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996;14(3):485-496.
- <sup>23</sup> Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, *et al.* Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9(2): 136-139.
- <sup>24</sup> Johnson MT, Roberts J. Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974. *Vital Health Stat* 1978;11(212):1-72.
- <sup>25</sup> Glefand JM, Stern RS, Nijsten T, *et al.* The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):23-26.
- <sup>26</sup> Qurik CJ. Skin disease in the Busselton population survey. *Med J Aust* 1979;1(12):569-570.
- <sup>27</sup> Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(6):965-968.
- <sup>28</sup> Nedoszytko B. Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczyicy. *Post Dermatol Alergol* 2008; 25(1):20-33.
- <sup>29</sup> Łuczowska M, Żaba R. Łuszczyca. *Przew Lek* 2005;7:38-49.
- <sup>30</sup> Zawirska A, Kubisiak-Michalska A, Adamski Z. Zastosowanie propionianu klobetazolu w leczeniu łuszczyicy głowy owłosionej – doświadczenia własne. *Przegl Dermatol* 2010;97:48-52.
- <sup>31</sup> Bardazzi F, Fanti PA, Orladi C, *et al.* Psoriatic scarring alopecia: observations in four patients. *Int J Dermatol* 1999;38:765-768.
- <sup>32</sup> Nockowski P, Baran W. Nowoczesne podejście do leczenia łuszczyicy. *Terapia* 2005;3(163):20-24.
- <sup>33</sup> Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, *et al.* Leczenie łuszczyicy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99:83-96.
- <sup>34</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). [Link](#) [dostęp 14.03.2011].
- <sup>35</sup> British Association of Dermatologists oraz Primary Care Dermatology Society. Recommendations for initial management of psoriasis. [Link](#) [dostęp 14.03.2011].

- 
- 
- 
- <sup>36</sup> Lietlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Update 2011. AWMF – Register Nr. 013/001. Klasse: S3.
- <sup>37</sup> Wozel G, Klein E, Mrowietz U, *et al.* Scalp psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(1):70-74.
- <sup>38</sup> Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Lipiec 2009. [Link](#) [dostęp 14.03.2011].
- <sup>39</sup> Menter A, Korman NJ, Elmets CA i in. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
- <sup>40</sup> Daivobet®. Charakterystyka produktu leczniczego. Ministerstwo Zdrowia. Departament Polityki Lekowej i Farmacji. 2008.
- <sup>41</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.
- <sup>42</sup> Daivonex®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [Link](#) [dostęp 05.06.2012]
- <sup>43</sup> Indeks Leków Medycyny Praktycznej [Link](#) [dostęp 05.06.2012]
- <sup>44</sup> Curatoderm®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [Link](#) [dostęp 05.06.2012].
- <sup>45</sup> Kuterid®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. [Link](#) [dostęp 05.06.2012].
- <sup>46</sup> Diprosalic®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. [Link](#) [dostęp 05.06.2012]
- <sup>47</sup> Cutivate®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. [Link](#) [dostęp 05.06.2012]
- <sup>48</sup> Elosone®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. [Link](#) [dostęp 05.06.2012].
- <sup>49</sup> Momederm®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. [Link](#) [dostęp 05.06.2012].
- <sup>50</sup> 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.
- <sup>51</sup> Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [Link](#) [dostęp 22.08.2012]
- <sup>52</sup> Scottish Medicine Consortium. Re-submission. Calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment (Dovobet®). SMC Advice No. 09/02; 2005.
- <sup>53</sup> Scottish Medicine Consortium. Calcipotriol and betamethasone dipropionate gel (Xamiol®). SMC Advice No. 559/09; 2009.
- <sup>54</sup> Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Daivobet® 50 µg/0,5 mg/g ointment. CIP: 360 826-8.
-

<sup>55</sup> Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Xamiol® 50 µg/0,5 mg/g gel. CIP: 389 697-1.

<sup>56</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Calcipotriol with betamethasone dipropionate, ointment, 50 micrograms – 500 micrograms (base) per g, Daivobet®, July 2009.

<sup>57</sup> Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. 2008-07 PTAC Minutes. Calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet) for treatment of psoriasis.