

# *Toctino (alitretynoina)*

*w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk*

***Analiza kliniczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2017**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Spis treści

Streszczenie .....	4
Wykaz skrótów .....	4
1. Analiza kliniczna .....	4
1.1. Cel opracowania .....	4
1.2. Metodyka .....	4
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	4
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	4
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	4
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	4
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	4
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	4
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych .....	4
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	4
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	4
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	4
1.2.5. Analiza statystyczna.....	4
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	4
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	4
1.5. Badania z randomizacją.....	4
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań .....	4
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	4
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	4
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	4
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 4	
1.5.4. Skuteczność kliniczna .....	4
1.5.4.1. Ocena zmian chorobowych wg skali PGA.....	4
1.5.4.1.1. Ocena zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych próby BACH.....	4
1.5.4.2. Ocena zmian chorobowych wg skali PaGA .....	4
1.5.4.3. Zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych.....	4
1.5.4.4. Rozległość zmian chorobowych.....	4

1.5.4.5.	Czas do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych .....	4
1.5.4.6.	Częstość nawrotów i czas do nawrotu .....	4
1.5.4.7.	Czas trwania odpowiedzi .....	4
1.5.4.8.	Ocena jakości życia wg kwestionariusza Skindex-29 .....	4
1.5.4.9.	Ocena wpływu choroby na pracę .....	4
1.5.4.9.1.	Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy (WLQ) .....	4
1.5.4.9.2.	Kwestionariusza Pogorszenia Wydajności Pracy i Wykonywania Codziennych Czynności (WPAI) .....	4
1.5.4.10.	Stan zdrowia psychicznego w skali CES-D .....	4
1.5.5.	Bezpieczeństwo .....	4
1.5.5.1.	AEs ogółem .....	4
1.5.5.1.	AEs prowadzące do przerwania leczenia .....	4
1.5.5.2.	Ciężkie (serious) AEs .....	4
1.5.5.3.	AEs związane z prowadzonym leczeniem .....	4
1.5.5.4.	Zgony .....	4
1.5.5.5.	Ból głowy .....	4
1.5.5.6.	Zakażenia górnych dróg oddechowych .....	4
1.5.5.7.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła .....	4
1.5.5.8.	Grypa .....	4
1.5.5.9.	Rumień .....	4
1.5.5.10.	Nudności .....	4
1.5.5.11.	Zaczerwienienie (ang. flushing) .....	4
1.5.5.12.	Zwiększony poziom trójglicerydów we krwi .....	4
1.5.5.13.	Pozostałe AEs .....	4
1.6.	Badania z randomizacją – reterapia u pacjentów z nawrotem choroby .....	4
1.6.1.	Opis metodyki włączonych badań .....	4
1.6.2.	Charakterystyka włączonej populacji .....	4
1.6.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	4
1.6.2.1.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	4
1.6.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 4	
1.6.4.	Skuteczność kliniczna .....	4
1.6.4.1.	Ocena zmian chorobowych wg skali PGA .....	4

1.6.4.1.1.	Ocena zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych próby <i>Bissonnette 2010</i> .....	4
1.6.4.2.	Ocena zmian chorobowych wg PaGA.....	4
1.6.4.3.	Zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych.....	4
1.6.4.4.	Rozległość zmian chorobowych.....	4
1.6.4.5.	Czas do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych.....	4
1.6.5.	Bezpieczeństwo .....	4
1.7.	Badania z randomizacją – porównanie dwóch dawek alitretynoiny.....	4
1.7.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	4
1.7.2.	Charakterystyka włączonej populacji .....	4
1.7.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	4
1.7.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	4
1.7.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 4	
1.7.4.	Skuteczność kliniczna .....	4
1.7.4.1.	Ocena zmian chorobowych wg PGA.....	4
1.7.4.2.	Rozległość zmian chorobowych.....	4
1.7.5.	Bezpieczeństwo .....	4
1.8.	Badania bez randomizacji.....	4
1.8.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	4
1.8.2.	Charakterystyka włączonej populacji .....	4
1.8.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	4
1.8.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	4
1.8.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 4	
1.8.4.	Skuteczność kliniczna .....	4
1.8.4.1.	Ocena zmian chorobowych wg skali PGA.....	4
1.8.4.1.1.	Zupełne albo prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych – ocena odpowiedzi na leczenie .....	4
1.8.4.1.1.1.	Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej według skali PGA.....	4
1.8.4.2.	Ocena zmian chorobowych wg skali PaGA.....	4
1.8.4.3.	Zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS) 4	
1.8.4.4.	Ryzyko nawrotu choroby.....	4
1.8.4.4.1.	Czas do nawrotu choroby.....	4

1.8.4.5.	Czas do zakończenia leczenia .....	4
1.8.4.6.	Końcowa ocena terapii według lekarzy i pacjentów .....	4
1.8.4.7.	Przestrzeganie zaleceń odnośnie przepisanej terapii .....	4
1.8.4.8.	Ocena jakości życia .....	4
1.8.4.8.1.	Zmiany w skali DLQI.....	4
1.8.4.8.2.	Niezdolność i upośledzenie zdolności do pracy .....	4
1.8.4.8.3.	Ocena intensywności świądu i bólu w skali VAS .....	4
1.8.4.8.4.	Zmiany w skali EQ-5D .....	4
1.8.4.8.5.	Stan zdrowia psychicznego w skali CES-D .....	4
1.8.4.8.6.	Ocena wskaźnika korzyści pacjenta (PBI-HE) .....	4
1.8.5.	Bezpieczeństwo .....	4
1.8.5.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	4
1.8.5.2.	Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane (SAEs).....	4
1.8.5.3.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	4
1.8.5.4.	Wyniki oceny bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń postmarketingowych (Morris 2016).....	4
1.9.	Opis badań dla pozostałych komparatorów.....	4
1.9.1.	Opis metodyki włączonych badań .....	4
1.9.2.	Charakterystyka włączonej populacji .....	4
1.9.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	4
1.9.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	4
1.9.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji. 4	
1.9.4.	Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo.....	4
1.10.	Zestawienie wyników dla alitretynoiny i komparatorów .....	4
1.10.1.	Analizowane populacje chorych.....	4
1.10.2.	Uzyskane wyniki .....	4
1.11.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	4
1.12.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	4
1.13.	Badania w toku.....	4
1.14.	Wyniki.....	4
1.15.	Dyskusja.....	4
1.16.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	4
1.17.	Wnioski .....	4

2.	Piśmiennictwo .....	4
3.	Załączniki .....	4
3.1.	Zgodność raportu z minimalnymi wymaganiami .....	4
3.2.	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	4
3.2.1.	Skala Jadad .....	4
3.2.2.	Całościowa ocena przez lekarza (PGA) .....	4
3.2.3.	Całościowa ocena przez pacjenta (PaGA).....	4
3.2.4.	Zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS) .....	4
3.2.5.	Kwestionariusz Skindex-29 .....	4
3.2.6.	Patient Health Questionnaire (PHQ-9) .....	4
3.2.7.	Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	4
3.2.8.	Kwestionariusz EQ-5D .....	4
3.2.9.	Ocena intensywności świądu i bólu w skali VAS .....	4
3.2.10.	Kwestionariusz CES-D .....	4
3.2.11.	Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy (WLQ).....	4
3.2.12.	Kwestionariusz Pogorszenia Wydajności Pracy i Wykonywania Codziennych Czynności (WPAI) 4	
3.3.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	4
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	4
3.5.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....	4
3.6.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów .....	4
3.7.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	4
3.8.	Dodatkowe wyniki metaanaliz różnicy ryzyka .....	4
3.8.1.	Ocena zmian chorobowych wg skali PGA.....	4
3.8.2.	Ocena zmian chorobowych wg skali PaGA.....	4
3.8.1.	Częstość nawrotów.....	4
3.8.2.	Jakiegokolwiek AEs .....	4
3.8.1.	AEs prowadzące do przerwania leczenia.....	4
3.8.2.	AEs związane z leczeniem.....	4
3.8.3.	Ból głowy .....	4
3.8.4.	Zakażenia górnych dróg oddechowych .....	4
3.8.5.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła .....	4

3.8.6.	Grypa .....	4
3.8.7.	Rumień.....	4
3.8.8.	Nudności.....	4
3.8.9.	Zaczerwienienie .....	4
3.8.10.	Zwiększony poziom trójglicerydów we krwi.....	4
3.9.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	4
3.9.1.	BACH.....	4
3.9.2.	HANDEL.....	4
3.9.3.	Ruzicka 2004.....	4
3.9.4.	Bissonnette 2010.....	4
3.9.5.	Schmitt-Hoffmann 2011 .....	4
3.9.6.	Dirschka 2011 .....	4
3.9.7.	Gola 2013.....	4
3.9.8.	Gola 2014.....	4
3.9.9.	Kubica 2011 .....	4
3.9.10.	Kwon 2016.....	4
3.9.11.	Schindler 2014 .....	4
3.9.12.	PASSION.....	4
3.9.13.	FUGETTA.....	4
3.9.14.	Urrutia 2016 .....	4
3.9.15.	Politiek 2016.....	4
3.9.16.	TOCCATA.....	4
3.9.17.	Morris 2016 .....	4
3.9.18.	Granlund 1996.....	4
3.9.19.	Oosterhaven 2017 .....	4
3.9.20.	Tan 2015 .....	4
3.10.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	4
3.11.	Spis tabel .....	4
3.12.	Spis wykresów .....	4

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa alitretynoiny – Toctino (ALI) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na



leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego, w związku z oceną zasadności finansowania takiego świadczenia w ramach programu lekowego.

## Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 3.0, oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny alitretynoiny w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej alitretynoiny włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, nieodpowiadający na leczenie miejscowymi silnymi steroidami. **Ocena porównawcza alitretynoiny, w tym badania dla komparatorów (nie wymagano grupy kontrolnej):** celem wiarygodnego porównania alitretynoiny z placebo i aktywnymi komparatorami wymagano, by we włączonych badaniach oceniano przewlekły wyprysk rąk w stopniu ciężkim, nieodpowiadający na miejscowe silne kortykosteroidy lub przedstawiono wyniki w podgrupie takich chorych; wykluczano badania (i) w których nie włączano chorych z ciężkimi objawami lub nie przedstawiono wyjściowej ciężkości objawów; (ii) wyniki prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (np. wyprysk i łuszczyca); (iii) ocenę wyników przedstawiano wspólnie dla zmian na dłoniach i stopach. **Dodatkowa ocena alitretynoiny, w tym dane dla rzeczywistej praktyki klinicznej:** przewlekły wyprysk rąk, nieodpowiadający na miejscowe kortykosteroidy,

wymagano, by autorzy w kryteriach włączenia populacji, opisie lub tytule badania określili zaawansowanie choroby jako ciężkie (*severe*), ale dopuszczano badania prezentujące wyniki w mieszanej populacji z natężeniem umiarkowanym do ciężkiego;

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – alitretynoina w dawce 10 lub 30 mg na dzień, stosowana przez 12-24 tygodnie;
- **Komparator (C, z ang. *comparator*)** – leczenie miejscowe (emolienty, z lub bez placebo dla alitretynoiny), fototerapia (PUVA), azatiopryna, acytretyna, cyklosporyna, metotreksat, glikokortykosteroidy systemowe;
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcome*)** –
  - przeżycie całkowite;
  - całościowa ocena zmian chorobowych przeprowadzana przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*) oraz przez pacjenta (PaGA, z ang. *Patient Global Assessment*), w tym zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych;
  - rozległość zmian chorobowych;
  - zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS, z ang. *modified total lesion symptom score*)
  - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
  - nawroty objawów i czas do nawrotu;
  - jakość życia (w utrata produktywności);
  - końcowa ocena skuteczności leczenia przez lekarza i pacjenta;
  - bezpieczeństwo.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano:

- badania kliniczne z randomizacją,
- badania bez randomizacji oraz badania dotyczące efektywności praktycznej, opublikowane w postaci pełnych tekstów – dotyczy także komparatorów w przypadku braku możliwości porównania bezpośred-

niego z alitretynołą, celem porównania pośredniego (ilościowego lub jakościowego), nie wymagano wtedy obecności grupy kontrolnej.

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z porównawczych badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. W analizie nie uwzględniono publikacji, które prezentowały opisy pojedynczych przypadków, bez zbiorczego podsumowania wyników.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych oraz badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej i prób bez randomizacji.

## Wyniki

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Blair 2016 oraz Garnock-Jones 2009) o niskiej jakości (uzyskały odpowiednio 4 i 2 punkty na 11 możliwych w skali AMSTAR). W przeglądach tych zidentyfikowano badania odnalezione w ramach wyszukiwania do niniejszej analizy, co potwierdziło czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Ogółem w analizowanych przeglądach wykazano, że alitretynoina stosowana u dorosłych chorych na ciężki CHE, oporny na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami, jest dobrze tolerowaną i skuteczną opcją terapeutyczną. Większość AEs miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej występującymi AEs były: ból głowy, rumień, nudności, zaczerwienienie twarzy, wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów, spadek stężenia TSH i fT4.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 20 publikacji:

- 3 opisujące badania kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, porównujące alitretynoinę z placebo w populacji dorosłych chorych z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, nie odpowiadającym na silne miejscowe kortykosteroidy: Fowler 2014 (badanie HANDEL), Ruzicka 2004, Ruzicka 2008 (badanie BACH);
- 1 opisującą badanie kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, porównujące reterapię alitretynołą z placebo w populacji chorych z zupełnym albo prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych po pierwszym cyklu alitretynoiny w badaniu BACH, u których doszło do nawrotu objawów: Bissonnette 2010;
- 1 opisującą badanie kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, nie odpowiadającym na silne miejscowe kortykosteroidy, porównujące dwie różne dawki alitretynoiny (10 mg vs 30 mg): Schmitt-Hoffmann 2011;
- 6 opisujących badania bez randomizacji oceniające alitretynoinę, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world evidence): Augustin 2016 (FUGETTA), Diepgen 2012 (badanie TOCCATA), Kubica 2011, Politiak 2016, Thaçi 2016 (badanie PASSION), Urrutia 2016;
- 5 opisujących prospektywne badania bez randomizacji oceniające alitretynoinę: Dirschka 2011, Gola 2013, Gola 2014 Kwon 2016, Schindler 2014;
- 1 publikację opisującą badanie postmarketingowe oceniające dane dotyczące bezpieczeństwa alitretynoiny, i porównując je z wynikami badań BACH oraz HANDEL: próbę Morris 2016;
- 3 publikacje opisujące 3 badania oceniające komparatory uwzględnione w niniejszej analizie: Granlund 1996 oceniające cyklosporynę, Oosterhaven 2017 oceniające azatioprynę oraz Tan 2015 oceniający acytretynę (wyniki dla acytretyny przedstawiono także w wymienionej powyżej próbie Politiak 2016).

W przypadku interwencji PUVA badania rozważane do włączenia przedstawiały populacje chorych z różnymi jednostkami chorobowymi, wśród których CHE było rzadkie lub próby oceniające populację umiarkowaną do ciężką tego schorzenia, ale nie podające odrębnych wyników, albo badania

w populacji z CHE opornym na wcześniejsze leczenie, bez informacji o ciężkości choroby. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku badań dotyczących metotreksatu. Dlatego też żadna z prób dotycząca tych dwóch interwencji nie została włączona do niniejszej analizy. Nie odnaleziono żadnych badań oceniających glikokortykosteroidy systemowe.

#### Badania z randomizacją, ALI vs PBO

Włączono 3 badania RCT z podwójnym zaślepieniem, porównujące alitretynoinę w dawce 10 lub 30 mg z placebo u chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (CHE): *BACH* (*Ruzicka 2008*), *HANDEL* (*Fowler 2014*) i *Ruzicka 2004* (w próbie włączono pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim stanem choroby; w populacji chorych z ciężkim CHE udało się wyróżnić jedynie dane prezentujące odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych, ponadto leczenie stosowano tylko przez 12 tygodni). Łącznie analizowane próby przedstawiają informacje o 498 pacjentach stosujących ALI 10 mg, o 707 chorych dla ALI 30 mg oraz o 581 pacjentach z grupy placebo.

#### ALI 30 mg vs PBO

W przypadku alitretynoiny 30 mg w porównaniu do placebo (wyniki pochodzą z metaanaliz badań *BACH* i *HANDEL*, chyba, że zaznaczono inaczej) odnotowano:

- istotnie większe prawdopodobieństwo **zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w całościowej ocenie przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*)**: RB = 2,78 (95% CI: 2,22; 3,48), NNT = 4 (95% CI: 4; 5),  $p < 0,0001$  oraz **w ocenie pacjenta (PaGA, z ang. *Patient Global Assessment*)**: RB = 2,74 (95% CI: 2,17; 3,47), NNT = 4 (95% CI: 4; 5),  $p < 0,0001$ ;
- znamienne większą częstość osiągania **zupełnego** ustąpienia zmian chorobowych w ramach oceny PGA: RB = 5,37 (95% CI: 3,36; 8,58), NNT = 6 (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$  oraz **prawie zupełnego** ustąpienia zmian chorobowych: RB = 1,93 (95% CI: 1,46; 2,55), NNT = 10 (95% CI: 7; 15),  $p < 0,0001$ ;
- dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia **co najmniej łagodnego stopnia** choroby wg PGA: RB = 1,78 (95% CI: 1,55; 2,05), NNT = 4 (95% CI: 4; 5),  $p < 0,0001$ ,
- istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia **umiarkowanej** lub **ciężkiej** choroby wg PGA, odpowiednio: RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,93), NNT = 16 (95% CI: 9; 66),  $p < 0,0089$  i RR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,63), NNT = 6 (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$ ;
- o 30% mniejsze ryzyko stwierdzenia **braku odpowiedzi** ogółem wg PaGA: RR = 0,70 (95% CI: 0,64; 0,78), NNT = 4 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$  (*HANDEL*); podobnie w przypadku ryzyka **pogorszenia zmian** lub **braku różnic** w ramach oceny PaGA, odpowiednio: RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,67), NNT = 12 (95% CI: 9; 22),  $p < 0,0001$  i RR = 0,47 (95% CI: 0,36; 0,61), NNT = 8 (95% CI: 6; 13),  $p < 0,0001$ ;
- istotnie większe **zmniejszenie całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS** (z ang. *modified total lesion symptom score*): WMD = -23,82 (95% CI: -28,29; -19,35) p.p.,  $p < 0,0001$ ,
- znamienne większą **redukcję rozległości zmian chorobowych**: WMD = -21,81 (95% CI: -27,49; -16,13) p.p.,  $p < 0,0001$ ;
- istotnie krótszą medianę **czasu do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian** chorobowych: 142 vs 184 dni,  $p < 0,001$  (*HANDEL*);
- brak istotnych różnic w czasie do **nawrotów** objawów choroby i ich częstości;
- w ocenie **jakości życia** istotnie większą redukcją całkowitego wyniku kwestionariusza *Skindex-29*, -33 pkt vs -15 pkt,  $p < 0,001$ ;
- brak znamiennej różnicy w ocenie wpływu choroby na ograniczenia w pracy wg skali WLQ (*BACH*);
- brak istotnych różnic w ocenie poszczególnych domen kwestionariusza WPAI, oceniającego pogorszenie wydajności w pracy i możliwości wykonywania codziennych czynności (*BACH*);
- podobną częstość występowania niekorzystnych zmian w punktacji skali CES-D, jak i wielkość zmian tej punktacji na końcu leczenia (*BACH*);
- w ocenie **bezpieczeństwa** istotnie większe ryzyko występowania:
  - AEs ogółem: RR = 1,31 (95% CI: 1,18; 1,45), NNH = 7 (95% CI: 5; 11),  $p < 0,0001$ ,

- AEs związanych z leczeniem: RR = 2,01 (95% CI: 1,02; 3,96), NNH = 5 (95% CI: 3; 48), p = 0,0437,
- AEs prowadzących do przerwania terapii: RR = 2,09 (95% CI: 1,34; 3,28), NNH = 19 (95% CI: 13; 43), p = 0,0012,
- bólów głowy: RR = 3,42 (95% CI: 2,44; 4,80), NNH = 6 (95% CI: 5; 8), p < 0,0001,
- rumienia: RR = 5,80 (95% CI: 2,11; 15,96), NNH = 24 (95% CI: 17; 42), p = 0,0007,
- nudności: RR = 3,93 (95% CI: 1,79; 8,61), NNH = 25 (95% CI: 17; 49), p = 0,0006,
- zaczerwienienia: RR = 7,92 (95% CI: 2,56; 24,54), NNH = 23 (95% CI: 16; 39), p = 0,0003,
- zwiększonego stężenia trójglicerydów we krwi: RR = 7,66 (95% CI: 2,00; 29,30), NNH = 32 (95% CI: 22; 62), p = 0,0029,
- wymiotów: RR = 8,05 (95% CI: 1,01; 63,99), NNH = 43 (95% CI: 24; 246), p = 0,0485 (*HANDEL*),
- szumu w uszach: RR = 4,36 (95% CI: 1,26; 15,15), NNH = 30 (95% CI: 17; 127), p = 0,0204 (*HANDEL*).
- brakiem istotnych różnic w częstości uzyskiwania **prawie zupełnego ustąpienia** zmian chorobowych wg PGA (*BACH*);
- znamienne większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej **łagodny stopień choroby** wg PGA, RB = 1,37 (95% CI: 1,12; 1,69), NNT = 8 (95% CI: 5; 19), p = 0,0027 (*BACH*);
- istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia choroby **w stopniu ciężkim**: RR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,85), NNT = 8 (95% CI: 5; 15), p < 0,0001 (*BACH*);
- brakiem różnic w częstości uzyskiwania zauważalnej poprawy, umiarkowanej poprawy, łagodnej poprawy, braku zmian i pogorszenia zmian wg PaGA (*BACH*);
- istotnie większą redukcją **całkowitej liczby zmian chorobowych** wg skali mTLSS, MD = -13,49 (95% CI: -19,64; - 7,34), p < 0,0001 (*BACH*);
- znamienne większym **zmniejszeniem rozległości zmian chorobowych**: -50% vs -33%, p < 0,02 (dane o istotności różnic z publikacji) (*BACH*);
- brakiem różnic w medianie czasu do wystąpienia **nawrotu** choroby, a także ich częstości (*BACH*);
- brakiem znamienych różnic w ocenie wpływu choroby na ograniczenia w pracy wg skali WLQ (*BACH*);
- brakiem istotnych różnic w ocenie wielkości domen kwestionariusza WPAl, z wyjątkiem oceny pogorszenia wykonywanej pracy na skutek objawów choroby – u chorych otrzymujących ALI pogorszenie to uległo zmniejszeniu w stopniu większym niż w grupie kontrolnej), MD = -22,21 (95% CI: -39,76; -4,66) p.p., p = 0,0131 (*BACH*);
- podobną częstością występowania niekorzystnych zmian w punktacji skali CES-D, jak i wielkością zmian tej punktacji na końcu leczenia (*BACH*);
- brakiem znamienych różnic w częstości jakichkolwiek i SAEs, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, jak i poszczególnych AEs (*BACH*).

#### ALI 10 mg vs PBO

Alitretynoina w dawce 10 mg w odniesieniu do placebo charakteryzowała się:

- **istotnie większą częstością** uzyskiwania **zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian wg PGA**: RB = 1,66 (95% CI: 1,18; 2,34), NNT = 10 (95% CI: 6; 24), p = 0,0040 w badaniu *BACH* (w próbie *Ruzicka 2004* wynik porównania był liczbowo zbliżony, ale wynik nie osiągnął istotności, co może wynikać z niedużej liczebności analizowanych w tej próbie grup i czasu leczenia do 12 tygodnia);
- **znamienne większą częstością** uzyskiwania **zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian wg PaGA**: RB = 1,60 (95% CI: 1,11; 2,30), NNT = 12 (95% CI: 7; 38), p = 0,0121 (badanie *BACH*);
- ponad 3-krotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **zupełnego ustąpienia** zmian chorobowych wg PGA, RB = 3,19 (95% CI: 1,37; 7,41), NNT = 16 (95% CI: 10; 36), p = 0,0070 (*BACH*);

Dodatkowo w próbie *BACH* podano, że czas osiągnięcia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych był znamienne dłuższy dla tej dawki alitretynoiny w porównaniu do dawki 30 mg.

**Badania z randomizacją – reterapia alitretynołą u pacjentów z nawrotem choroby**

Do raportu włączono badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Bissonnette 2010*, w którym oceniano reterapię alitretynołą – porównywano ALI w dawce 10 lub 30 mg vs placebo w populacji chorych na ciężki, przewlekły wyprysk rąk, u których po stwierdzeniu zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wystąpił nawrót choroby (*relapse*) – kontynuacja badania BACH. Chorych uprzednio stosujących alitretynołą poddano randomizacji po wystąpieniu nawrotu do tych samych dawek leku (10 lub 30 mg) lub placebo, a pacjentom stosującym placebo ponownie podano placebo. Wyniki dla oceny PGA podano w obrębie grupy poddanej randomizacji w obrębie dawki, zaś pozostałe w odniesieniu do połączonej grupy placebo.

**ALI 30 mg vs PBO – chorzy wcześniej otrzymujący ALI 30 mg**

Alitretynoina w dawce 30 mg w odniesieniu do placebo charakteryzowała się ponad 19-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania **zupełnego lub prawie zupełnego** ustąpienia zmian chorobowych w skali PGA: RB = 19,10 (95% CI: 2,79; 130,81), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p = 0,0027.

**ALI 30 mg vs PBO ogółem**

Alitretynoina w dawce 30 mg w odniesieniu do placebo charakteryzowała się:

- Ponad 3-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PGA: RB = 3,12 (95% CI: 1,87; 5,18), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0001,
- Niemal 3-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PaGA: RB = 2,96 (95% CI: 1,77; 4,94), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001,
- Zmniejszeniem całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS o 92,4% vs 42,9% (mediany), nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej różnic,

- Zmniejszeniem rozległości zmian chorobowych o 90% vs 43% (mediany), nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej różnic,
- Czasem do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych leczonych o medianie 85 (95% CI: 57; 112) dni vs brak możliwości wiarygodnego oszacowania mediany dla placebo; pierwszy kwartyl czasu do uzyskania takiej odpowiedzi na leczenie wyniósł: 56 (95% CI: 31; 58) dni vs 178 (95% CI: 141; -).
- W ocenie bezpieczeństwa terapii nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy ALI 10 mg a placebo. Brak istotnych statystycznie różnic obejmował ocenę: jakichkolwiek AEs, AEs związanych z leczeniem, SAEs, SAEs związanych z leczeniem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs prowadzących do zgonu, a także pojedyncze AEs: zapalenie śluzówki nosa i gardła, grypy, kataru, zapalenia oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, rumienia, wyprysku, zapalenia skóry, suchości skóry, bólu głowy, suchości warg, nudności, zapalenia okrzynicy, suchości w ustach, zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej, podwyższonego stężenia trójglicerydów we krwi.

**ALI 10 mg vs PBO – chorzy wcześniej otrzymujący ALI 10 mg**

Alitretynoina w dawce 10 mg w odniesieniu do PBO charakteryzowała się brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PGA.

**ALI 10 mg vs PBO ogółem**

Alitretynoina w dawce 10 mg w odniesieniu do PBO ogółem charakteryzowała się:

- brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PGA,
- brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PaGA,
- zmniejszeniem całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS o 70,9% vs 42,9% (mediany), nie przedstawiono in-

formacji na temat istotności statystycznej różnic,

- zmniejszeniem rozległości zmian chorobowych o 47% vs 43% (mediany), nie przedstawiono informacji o istotności różnic.
- W ocenie bezpieczeństwa terapii nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy ALI 10 mg a placebo, brak istotnych statystycznie różnic obejmował ocenę: jakichkolwiek AEs, TRAEs, SAEs, SAEs związanych z leczeniem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs prowadzących do zgonu, a także pojedyncze AEs: zapalenie śluzówki nosa i gardła, grypy, kataru, zapalenia oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, rumienia, wyprysku, zapalenia skóry, suchości skóry, bólu głowy, suchości warg, nudności, zapalenia okrężnicy, suchości w ustach, zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej, podwyższonego stężenia trójglicerydów we krwi.

#### Badania z randomizacją – porównanie dwóch dawek alitretynoiny

Do raportu włączono również 1 badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które porównywało farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek alitretynoiny – 10 i 30 mg (Schmitt-Hoffmann 2011). Była to jednośrodkowa próba przeprowadzona w populacji 32 pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym przewlekłym wypryskiem rąk i brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię silnymi miejscowymi kortykosteroidami.

#### Skuteczność kliniczna

Alitretynoina w dawce 10 mg w porównaniu do alitretynoiny w dawce 30 mg charakteryzowała się:

- istotnie mniejszą częstością uzyskiwania pełnego lub prawie pełnego ustąpienia zmian chorobowych wyniosła, odpowiednio 12,5% vs 62,5% – RB = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,77), NNH = 2 (95% CI: 2; 5), p = 0,0195,
- prawie 4-krotnie mniejszą redukcją rozległości zmian chorobowych, odpowiednio -25,9% vs -89,4% (nie podano danych na temat istotności statystycznej).

#### Bezpieczeństwo

Alitretynoina była bardzo dobrze tolerowana, a częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) była ogółem niska. Najczęstszym AE był ból głowy, który wystąpił u 50% chorych z grupy alitretynoiny w dawce 30 mg i 43,8% pacjentów otrzymujących ten lek w dawce 10 mg. Inne obserwowane AEs były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania retinoidów i ustąpiły po przerwaniu leczenia. Nie stwierdzono ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, wycofania pacjentów z badania z powodu AEs ani zgonów. Częstość żadnego z analizowanych poszczególnych AEs nie różniła się znamienne między analizowanymi dawkami alitretynoiny.

#### Badania bez randomizacji

Przeprowadzony przegląd systematyczny pozwolił na identyfikację łącznie 12 publikacji opisujących badania kliniczne bez randomizacji. Wśród tych badań, 6 opisywało badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world evidence*): Augustin 2016 (FUGETTA), Diepgen 2012 (badanie TOCCATA), Kubica 2011, Politiek 2016, Thaçi 2016 (badanie PASSION) oraz Urrutia 2016, a także 5 opisujących prospektywne badania bez randomizacji: Dirschka 2011, Gola 2013, Gola 2014 Kwon 2016 oraz Schindler 2014. Trzy z tych badań (FUGETTA, TOCCATA oraz PASSION) były bardzo dużymi próbami, obejmującymi ponad 600 pacjentów, podczas gdy pozostałe badania były znacznie mniejszymi próbami, obejmującymi w większości przypadków mniej niż 30 chorych. Uwzględniono również próbę Morris 2016, przedstawiającą wyniki oceny bezpieczeństwa na podstawie danych post-marketingowych dla alitretynoiny.

We wszystkich badaniach uwzględniono populację chorych określaną jako ciężką, przy czym w próbie Kwon 2016 włączono chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Ogółem, odsetek chorych z ciężką chorobą według kryteriów PGA wynosił od 62% do 100%, w retrospektywnej próbie Politiek 2016 nie przedstawiono informacji o ciężkości choroby, natomiast w próbie Urrutia 2016 dane odnośnie ciężkości CHE w momencie diagnozy były dostępne dla 43 (69,3%) chorych,

i u 9 (20,9%) chorobę oceniono jako ciężką. Poza badaniem *FUGETTA*, gdzie oceniano dwie dawki alitretynoiny (10 mg oraz 30 mg), oceniano głównie alitretynoinę w dawce 30 mg, choć w praktyce chorzy w większości przypadków mogli otrzymać również dawkę 10 mg w przypadku obecności zdarzeń niepożądanych. Czas trwania leczenia wynosił przeważnie zalecane 12 lub 24 tygodnie.

#### Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

##### Uzyskanie zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia objawów choroby (odpowiedź na leczenie)

stwierdzano stosunkowo często w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, od 48% do 58%, z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi wynoszącą od 35 do około 84 dni. Odsetek chorych z ciężkimi objawami choroby, utrzymującymi się pomimo terapii alitretynołą był niski w dużych badaniach klinicznych (od 3% do 9%). W ocenie pacjentów (PaGA), zupełne lub prawie zupełne ustąpienie stwierdziło około 33% chorych po 24 tygodniach terapii. W badaniach *Politiek 2016* oraz *Urrutia 2016*, gdzie nieco szerzej definiowano kryteria odpowiedzi według PGA, zupełne lub prawie zupełne ustąpienie objawów stwierdzono u odpowiednio 51,6% chorych, oraz u 16,1% (po 1 cyklu leczenia).

**Ryzyko nawrotu choroby** stwierdzono u 9 (34,6%) chorych w badaniu *Politiek 2016* (w przypadku 5 [19,2%] nawrót nastąpił wcześniej niż przed ukończeniem 3 miesięcy terapii). W drugim badaniu prezentującym takie dane, *Kubica 2011* podano, że spośród 7 chorych odpowiadających początkowo na leczenie, 4 miało nawrót choroby. W badaniu *Politiek 2016* mediana czasu do nawrotu choroby/ponownego leczenia wyniosła 3 miesiące, natomiast w próbie *Kubica 2011* nawrót choroby stwierdzano w czasie od 10 dni (0,33 miesiąca) do 3 miesięcy.

**Końcowa ocena terapii** została przeprowadzona wśród lekarzy oraz pacjentów w subiektywnej skali, w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Większość z nich oceniła ją jako bardzo dobrą/dobłą: od 57% do 80% w ocenie lekarzy, oraz do 53% do 75% w ocenie pacjentów. Ponad połowa lekarzy (61%) oraz pacjentów (56%)

oceniła tolerancję leku jako bardzo dobrą. W próbie *Urrutia 2016* podano, że znaczna większość lekarzy (91,7%) oceniła prowadzone leczenie jako satysfakcjonujące, znacznie satysfakcjonujące lub bardzo satysfakcjonujące.

W badaniu *TOCCATA* przestrzeganie zaleceń lekarzy oceniono jako „dobre” w 90% przypadków. Z kolei w próbie *Urrutia 2016* 91,7% lekarzy zadeklarowało, że przestrzeganie ogólnych zaleceń lekarskich lub stosowanie się do zalecanego dawkowania podczas terapii alitretynołą było lepsze, niż w przypadku innych terapii stosowanych w CHE.

##### Zmiany oceny jakości życia w skali DLQI.

W 6 miesiącu leczenia wyniki odnotowane w badaniu *FUGETTA* wskazywały na 70% i 58% redukcję (poprawę) uzyskanego średniego wyniku DLQI u chorych leczonych ALI w dawce – odpowiednio – 10 i 30 mg/dzień, jednak nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej uzyskanej poprawy.

**Ocena wpływu choroby na pracę.** Po 24 tygodniach leczenia w badaniu *PASSION* procent chorych niezdolnych do pracy zmniejszył się w stosunku do początku badania z 12% do 2,2%. Średnia liczba kolejnych dni absencji w pracy po 24 tygodniach terapii zmniejszyła się z 22,3 (SD: 29,1) do 14,8 (SD: 8,09). Brak wpływu ciężkiego CHE na upośledzenie zdolności do pracy na początku badania raportowano u 2,7% chorych, a na końcu u 63,7%. Z kolei w próbie *FUGETTA* podano, że w trakcie wszystkich wizyt większość pacjentów (65%-88%) zadeklarowała brak wpływu CHE na zdolność do pracy, a mediana liczby dni zwolnień lekarskich z pracy wynosiła 0 zarówno w grupie leczonej dawką 10mg/dzień jak i 30 mg/dzień.

##### Ocena intensywności świądu i bólu wg skali VAS.

W badaniu *PASSION* początkowe średnie wartości (SD) wyników intensywności bólu i świądu wynosiły odpowiednio 5,4 (3,05) i 6,2 (3,03), na końcu badania wyniki zmniejszyły się do 1,6 (2,16) i 2,1 (2,42).

**Bezpieczeństwo.** W dużych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, zdarzenia niepożądane występowały u około 14-23%. We włączonych próbach retrospektywnych

częstości te były wyraźnie wyższe (65,3% i 71,0%, odpowiednio *Politiek 2016* i *Urrutia 2016*).

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) stwierdzano u niewielkiego odsetka chorych – 0,30% w próbie *FUGETTA*, 1,3% w próbie *PASSION* oraz 0,6% w próbie *TOCCATA*, natomiast w próbach *Politiek 2016*, *Urrutia 2016* oraz *Kubica 2011* nie odnotowano żadnego przypadku SAEs.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w większości przypadków nie przekroczył 10% w analizowanych próbach i wynosił od 3% w próbie *FUGETTA* do 8% w próbie *Kubica 2011*. Wyjątek stanowiło badanie *Politiek 2016*, gdzie łącznie leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało 28 (29,5%) chorych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (do 42% chorych), wzrost stężenia lipidów – cholesterolu i trójglicerydów (do 33% chorych), zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym (do 19% pacjentów), suchość błon śluzowych (do 14% chorych).

W badaniu postmarketingowym *Morris 2016* zarejestrowano w bazie 3887 zdarzeń niepożądanych, zgłaszanych dla 1794 pacjentów leczonych alitretynołą. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy/migreny (n = 518 [28,9%] chorych), dyslipidemia (n = 287 [16,0%] chorych), depresja oraz związane z nią objawy (n = 147 [8,2%] chorych), nudności (n = 88 [4,9%] chorych) oraz zaburzenia widzenia i związane z nimi objawy (n = 93 zdarzeń zgłaszanych przez 83 [4,6%] pacjentów). Z kolei rzadko raportowanymi zdarzeniami były zaczerwienienie (*flushing*, n = 58 [3,2%] pacjentów), rumień (n = 38 [2,1%] pacjentów), wzrost aktywności kinazy kreatynowej (n = 37 [2,1%] pacjentów) oraz suchość warg (n = 18 [1,0%] pacjentów). Wyniki te były zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych. Należy zaznaczyć, że psychiatryczne działania niepożądane, takie jak depresja, zaburzenia nastroju i myśli samobójcze są związane z całą grupą retinoidów, do których należy alitretynoina. Z tego powodu zarówno w ChPL, [REDACTED] [REDACTED] wyklucza się możliwość stosowania leku u chorych z wywiadem w tym kierunku lub aktyw-

nymi zaburzeniami psychicznymi oraz zaleca się ściśle monitorowanie w trakcie trwania terapii.

#### Prospektywne badania bez randomizacji

**Odpowiedź na leczenie według PGA** w badaniach eksperymentalnych była uzyskiwana u dużego odsetka badanych chorych, od około 44% do 100% po danym okresie leczenia alitretynołą, przy czym informacje o czasie do uzyskania odpowiedzi na leczenie podano tylko w próbie *Dirschka 2011* i jego mediana wyniosła 86,5 dni (odpowiedź w tym badaniu uzyskało 47% pacjentów). Chorych z ciężkimi objawami według PGA pomimo leczenia alitretynołą odnotowano tylko w jednym badaniu, *Kwon 2016* – było to 5/27 pacjentów (18,5%). W ocenie pacjentów (PaGA), zupełne lub prawie zupełne ustąpienie stwierdzało od 41% do 46% chorych.

**Zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS):** największą poprawę odnotowano w próbie *Dirschka 2011*, gdzie po 24 tygodniach wartość mTLSS uległa zmniejszeniu o 82,1%. W próbie *Gola 2014* średnia wartość uległa zmniejszeniu ponad pięciokrotnie w stosunku do wartości wyjściowej (z 14,26 do 2,77), natomiast w próbie *Kwon 2016* odnotowano zmniejszenie wyniku mTLSS o 50,4% - świadczyło to o dużej poprawie (maksymalny wynik skali wynosi 21 i oznacza największe nasilenie choroby), choć autorzy nie oceniali czy zmiana była znamienna statystycznie.

**Ryzyko nawrotu choroby** w czasie 3-miesięcznego okresu obserwacji prowadzonego w ramach badania *Gola 2014*, nie zostało stwierdzone: u żadnego z 9 chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w ramach badania nie odnotowano nawrotu choroby. W próbie *Kwon 2016*, w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia, wśród 12 chorych odpowiadających na terapię odnotowano 3 (25,0%) przypadki nawrotu choroby. W próbie tej podano również czas do wystąpienia nawrotu choroby, którego mediana wyniosła 0,92 (zakres: 0,5-1,5) miesiąca.

**Zmiany skali DLQI.** Po 12 tygodniach leczenia w badaniu *Gola 2013* odnotowano istotne zmniejszenie wyniku DLQI (poprawę jakości życia) z 16 (SD: 6) punktów do 7 (SD: 7) punktów, p = 0,00008.



**Ocena intensywności świądu i bólu.** Intensywność bólu i świądu oceniono w badaniu *Dirschka 2011* za pomocą skali VAS i odnotowano zmniejszenie wyniku (poprawę) średnio o 33,2% dla oceny bólu i 49,6% dla oceny świądu. Dodatkowo, w próbie tej przedstawiono ocenę świądu według kategorii: brak świądu, umiarkowany świąd oraz ciężki świąd. Odsetek chorych, u których raportowano ciężki świąd, zmniejszył się z 39,0% na początku badania do 8% po 24 tygodniach leczenia. Po zakończeniu leczenia, u 11,6% chorych stwierdzono umiarkowany świąd, natomiast u 57% brak świądu.

**Zmiany skali EQ-5D.** Po 3 miesiącach leczenia średnia liczba punktów w skali EQ-5D wzrosła z 42 (SD: 25) do 69 (SD: 22) co było zmianą istotną statystycznie ( $p=0,0040$ ) i wskazywało na poprawę jakości życia leczonych pacjentów.

**Bezpieczeństwo.** Informacje o występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem podano w trzech analizowanych próbach (*Gola 2013*, *Gola 2014* i *Kwon 2016*) – mieścił się on w zakresie około 52-80%. Najczęściej obserwowano ból głowy (18,5-40,7% chorych), suchość błon śluzowych (11,1%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (9,3%), oraz wzrost stężenia trójglicerydów (od 9,0% do 33,33%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono jedynie w próbie *Dirschka 2011*, gdzie odnotowano je u 3 (1,2%) chorych. W próbach *Gola 2013* oraz *Gola 2014* ciężkie AEs nie były raportowane.

Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 21 (8,5%) chorych w badaniu *Dirschka 2011* oraz u 4 (14,8%) chorych w badaniu *Kwon 2016*. W obu badaniach najczęstszym AE prowadzącym do przerwania leczenia był ból głowy (odpowiednio 9 [3,6%] oraz 4 [14,8%] pacjentów). W próbach *Gola 2013* oraz *Gola 2014* podano, że żaden z chorych nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu AEs.

#### Badania dla pozostałych komparatorów

W badaniach dla fototerapii PUVA i metotreksatu nie odnaleziono informacji o ciężkości objawów w ocenianej populacji, co uniemożliwiało to zestawienie wyników z alitretynoiną, gdyż odsetek odpowiedzi i skuteczność leczenia będzie znacząco zależał od wyjściowej ciężkości choroby, lub wyniki

prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (w tym łuszczycy), dodatkowo często oceniając łącznie zajęcie dłoni i stóp. Do raportu włączono natomiast 4 badania prezentujące wyniki dotyczące interwencji, które zostały wybrane jako potencjalne komparatory dla alitretynoiny w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk – *Granlund 1996* (cyklosporyna), *Oosterhaven 2017* (azatiopryna) oraz *Politek 2016* i *Tan 2015* (acytretyna).

Próby te były niewielkimi badaniami (do 30 pacjentów) o umiarkowanej do dobrej jakości metodologicznej (ocenianej wg skali NICE). W publikacjach podano, że do badań włączano pacjentów z ciężką postacią CHE, jednak tylko w próbie *Tan 2015* sprecyzowano, że taka ocena stopnia zajęcia zmianami chorobowymi rąk została oceniona wg PGA. W badaniach *Granlund 1996* i *Oosterhaven 2017* ciężkość choroby nie została precyzyjnie zdefiniowana (jedynie w tytułach publikacji określono jako „ciężka”), co stanowi czynnik utrudniający odniesienie wyników tych prób do badań z alitretynoiną. Wszystkie próby zostały opisane jako badania bez grupy kontrolnej, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniami dla alitretynoiny, a jedyną możliwością odniesienia wyników stało się ich opisowe zestawienie. Dane odnalezione w publikacjach dla komparatorów były szczątkowe. W połowie prób były zbierane w sposób retrospektywny, a przyjęte definicje punktów końcowych były często różne w odniesieniu do tych, ocenianych w badaniach z alitretynoiną. Zatem jakościowe zestawienie wyników dla alitretynoiny i aktywnych komparatorów jako forma uproszczonego porównania należy traktować z dużą ostrożnością, biorąc pod uwagę liczne i istotne ograniczenia.

#### Zestawienie wyników – ALI vs pozostałe komparatory

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki poniżej prezentowane jako: **ALI RCT** - dawka 30 mg i/lub **ALI nie-RCT vs komparatory**):

- **zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych wg PGA:** 39,6%-47,7%, 42-100% vs 33,3% (ograniczenia: dane tylko dla acytretyny);
- **zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian bądź zmiany łagodnie wg PGA:**

54,7-62,1%, 58,3-100% vs 44-47,7% (acytretyna) i 23,3% (azatiopryna) (ograniczenia: brak danych dla cyklosporyny, w badaniach dla komparatorów uwzględniono kategorię oceny PGA1, która nie w pełni odpowiada definicji tego punktu końcowego w próbach dla ALI);

- **zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS):** od -53,99% do -60,80%, -82,1% (*Dirschka 2011*) i -50,4% (*Kwon 2016*) vs -45% (ograniczenia: dane tylko dla acytretyny);
- **rozległość zmian chorobowych:** od -46,56% do -54,15% (badania RCT) vs informacja o istotnej redukcji u chorych leczonych cyklosporyną oraz cyklosporyną po niepowodzeniu BDP (ograniczenia: brak danych dla acytretyny i azatiopryny);
- **częstość nawrotów choroby:** około 39%, 0-57,1% vs 87,5% (cyklosporyna) (ograniczenia: brak danych dla acytretyny i azatiopryny, wartość 0% w próbach bez randomizacji pochodzi z próby na 12 chorych, różne definicje nawrotu);
- **czas do zakończenia leczenia:** 0,38 lat vs 0,4 lat (ALI vs acytretyna) (ograniczenia: dane tylko z próby Politiek 2016; brak danych dla azatiopryny i cyklosporyny);
- **ocena skuteczności terapii jako dobrej lub bardzo dobrej (pacjent/lekarz):** 53,6-75%/57,4-80% (badania nie-RCT) vs 50%-60%/60%-75% (ograniczenia: brak danych dla acytretyny i azatiopryny);
- **AEs ogółem:** 59,5-73,0%, 14,4-80% vs 54,1% (acytretyna) i 67,9% (cyklosporyna) (ograniczenia: brak danych dla azatiopryny);
- **AEs prowadzące do przerwania leczenia** 9,5-11%, 3-29,5% vs 43,1% (acytretyna) i 53,3% (azatiopryna) (ograniczenia: brak danych dla cyklosporyny);
- ogółem częstość **najczęstszych poszczególnych AEs** obserwowanych w badaniach dla komparatorów była wyższa niż ta, obserwowana podczas terapii alitretynołą.

Toctino (alitretynoina), pochodna witaminy A, wykazuje działanie podobne do retinoidów, które wpływają na proliferację komórek, ich różnicowanie, apoptozę, angiogenezę, rogowacenie, wydzielanie łoju i immunomodulację, ale w przeciwieństwie do nich jest agonistą zarówno receptora RAR, jak i RXR. Ciężki przewlekły wyprysk rąk jest jedną z najpowszechniejszych chorób dermatologicznych, która w znacznym stopniu wpływa na jakość życia chorych, w związku z czym stanowi istotny problem społeczno-ekonomiczny, biorąc pod uwagę spadek produktywności dotkniętych nią osób. Zgodnie z wytycznymi praktyki lekarskiej alitretynoina jest terapią z wyboru rekomendowaną po niepowodzeniu leczenia silnymi miejscowymi kortykosteroidami i jest to jedyny lek zarejestrowany w tym wskazaniu.

Efektywność kliniczna alitretynoiny została potwierdzona w trzech wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, wraz z fazą dodatkową celem obserwacji ryzyka występowania nawrotów u chorych z odpowiedzią i skuteczności ponownego leczenia, a także w szeregu prób bez randomizacji, w tym w dużych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world evidence*). Lek znacząco zwiększał prawdopodobieństwo zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian w ogólnej ocenie przez lekarza oraz pacjenta, a także poprawiał jakość życia w porównaniu do placebo. Profil bezpieczeństwa leku był dobry, z najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w postaci bólu głowy oraz zaburzeń gospodarki lipidowej. Alitretynoina jest jednym lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, potencjalne komparatory nie mają wiarygodnych badań w takiej populacji i często stosowane są poza zarejestrowanymi wskazaniami lub dostępne dane są bardzo ograniczone i uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego.

## Wnioski

## Wykaz skrótów

ADR	Reakcje niepożądane na lek (z ang. <i>Adverse drug reactions</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse events</i> )
ALI	Alitretynoina
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine transaminase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate transaminase</i> )
bd.	Brak danych
BSI	Test <i>Brief Symptom Inventory</i>
CES-D	Skala oceny depresji (z ang. <i>Center for epidemiological studies depression</i> )
CHE	Przewlekły wyprysk rąk (z ang. <i>Chronic hand eczema</i> )
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence interval</i> )
DGN	Dolna granica normy
DLQI	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (z ang. <i>Dermatology life quality index</i> )
DXA	Pomiar gęstości kości techniką podwójnej wiązki promieniowania Rtg (z ang. <i>Dual-Energy X-Ray Absorptiometry</i> )
EBM	<i>Evidence based medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EOT	Moment zakończenia leczenia (z ang. <i>End of treatment</i> )
EQ5D-VAS	Dermatologiczna skala do oceny jakości życia pacjenta (z ang. <i>Dermatology life quality index and visual scale</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GGN	Górna granica normy
GHQ	Kwestionariusz Ogólny Zdrowia (z ang. <i>General Health Questionnaire</i> )
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard ratio</i> )
HTA	<i>Health technology assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i> )
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (z ang. <i>Low-density lipoprotein</i> )
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean difference</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified intention to treat</i> )
mTLSS	Zmodyfikowana skala całościowa objawów zmian patologicznych (z ang. <i>Modified Total Lesio Symptom Score</i> )
MZ	Ministerstwo zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number needed to harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number</i>

	<i>needed to treat</i> )
NOS	<i>Newcastle ottawa scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds ratio</i> )
PBO	Placebo
PBI-HE	Wskaźnik korzyści pacjenta – egzema rąk (z ang. <i>Pateint Benefit Index – Hand Eczema</i> )
PGA	Całościowa ocena przez lekarza (z ang. <i>Physician global assessment</i> )
PaGA	Całościowa ocena przez pacjenta (z ang. <i>Patient's global assessment</i> )
PHQ	Test do oceny i analizy objawów depresji (z ang. <i>Patient health questionnaire</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized controlled trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk difference</i> )
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative risk</i> )
RXR	Retinoidowy receptor X
SAEs	Ciężkie działania niepożądane (z ang. <i>Serious adverse events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard deviation</i> )
Hb	Hemoglobina
TG	Trójglicerydy (z ang. <i>Triglycerides</i> )
TC	Całkowity cholesterol (z ang. <i>Total cholesterol</i> )
TCS	Miejscowe kortykosteroidy (z ang. <i>Topical corticosteroids</i> )
TLSS	Zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (z ang. <i>Modified total lesion symptom score</i> )
TSH	Hormon tyreotropowy
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi (z ang. <i>Time to response</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych

# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa alitretynoiny (Toctino) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (*ChPL Toctino® 2017*), w związku z oceną zasadności finansowania takiego świadczenia w ramach programu lekowego.

## 1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (Ł.K., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

#### 1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie 11 października 2017 r.):

- American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting – lata 2009-2017;
- Congress of the European Society of Contact Dermatitis – 2016, 2014, 2012, 2010, 2008 i 2006 rok;
- 17th Congress of the European Society for Dermatology and Psychiatry – 2017 rok;
- Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research – lata 2004-2017 (z wyjątkiem 2008 i 2013);
- Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology – lata 2004-2017 (z wyjątkiem 2008 i 2013);
- International Investigative Dermatology Meeting – 2008 i 2013 rok.

#### 1.2.1.2. *Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych*

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	alitretinoin[all]
2	(PUVA[all] OR (psoralen[all] AND UV-A))
3	acitretin[all]
4	azathioprine[all]
5	(oral[all] AND (corticosteroids[all] OR steroids[all] OR prednisone[all] OR prednisolone[all]))
6	cyclosporine[all]
7	methotrexate[all]
8	chronic[all]
9	(dermatitis[all] OR eczema[all])
10	hand[all] OR hands[all] OR palms[all] OR palmar[all] OR palmoplantar[all]
11	(#8 AND #9 AND #10)
12	severe[all] AND CHE
13	palmoplantar[all] AND eczema[all]
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
15	(#11 OR #12 OR #13)
16	(#14 AND #15)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('alitretinoin'/exp OR alitretinoin) AND [embase]/lim
2	(puva OR (psoralen AND 'uv a')) AND [embase]/lim
3	acitretin AND [embase]/lim
4	azathioprine AND [embase]/lim
5	oral AND (corticosteroids OR steroids OR prednisone OR prednisolone) AND [embase]/lim
6	cyclosporine AND [embase]/lim
7	methotrexate AND [embase]/lim
8	chronic AND [embase]/lim



Nr	Kwerendy
9	(dermatitis OR eczema) AND [embase]/lim
10	(hand OR hands OR palms OR palmar OR palmoplantar) AND [embase]/lim
11	#8 AND #9 AND #10
12	severe AND che AND [embase]/lim
13	palmoplantar AND eczema AND [embase]/lim
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
15	#11 OR #12 OR #13
16	#14 AND #15

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	alitretinoin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	PUVA or (psoralen and UV-A) in Trials
3	acitretin in Trials
4	azathioprine in Trials
5	oral and (corticosteroids or steroids or prednisone or prednisolone) in Trials
6	cyclosporine in Trials
7	methotrexate in Trials
8	chronic in Trials
9	dermatitis or eczema in Trials
10	hand or hands or palms or palmar or palmoplantar in Trials
11	#8 and #9 and #10 in Trials
12	severe CHE in Trials
13	palmoplantar eczema in Trials
14	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 in Trials
15	#11 or #12 or #13 in Trials
16	#14 and #15 in Trials
17	#1 or #16

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 7 listopada 2017 r.

### 1.2.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2017*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia
<b>Populacja (P, z ang. <i>population</i>)</b>	<p>dorośli chorzy z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, nieodpowiadający na leczenie miejscowymi silnymi steroidami</p> <p><b>Ocena porównawcza alitretynoiny, w tym badania dla komparatorów (nie wymagano grupy kontrolnej):</b> celem wiarygodnego porównania alitretynoiny z placebo i aktywnymi komparatorami wymagano, by we włączonych badaniach oceniano przewlekły wyprysk rąk w <b>stopniu ciężkim</b>, nieodpowiadający na miejscowe silne kortykosteroidy lub przedstawiono wyniki w podgrupie takich chorych; wykluczano badania (i) w których nie włączano chorych z ciężkimi objawami lub nie przedstawiono wyjściowej ciężkości objawów; (ii) wyniki prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (np. wyprysk i łuszczyca); (iii) ocenę wyników przedstawiano wspólnie dla zmian na dłoniach i stopach</p> <p><b>Dodatkowa ocena alitretynoiny, w tym dane dla rzeczywistej praktyki klinicznej:</b> przewlekły wyprysk rąk, nieodpowiadający na miejscowe kortykosteroidy, wymagano, by autorzy w kryteriach włączenia populacji, opisie lub tytule badania określili zaawansowanie choroby jako ciężkie (<i>severe</i>), ale dopuszczano badania prezentujące wyniki w mieszanej populacji z natężeniem umiarkowanym do ciężkiego</p>
<b>Interwencja (I, z ang. <i>intervention</i>)</b>	alitretynoina w dawce 10 lub 30 mg na dzień, stosowana przez 12-24 tygodnie
<b>Komparatory (C, z ang. <i>comparison</i>)</b>	leczenie miejscowe (emolienty, z lub bez placebo dla alitretynoiny), fototerapia (PUVA), azatiopryna, acytretyna, cyklosporyna, metotreksat, glikokortykosteroidy systemowe
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. <i>outcome</i>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• całościowa ocena zmian chorobowych przeprowadzana przez lekarza (PGA, z ang. <i>Physician Global Assessment</i>) oraz przez pacjenta (PaGA, z ang. <i>Patient Global Assessment</i>), w tym zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych;</li> <li>• rozległość zmian chorobowych;</li> <li>• zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS, z ang. <i>modified total lesion symptom score</i>)</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• nawroty objawów i czas do nawrotu;</li> <li>• jakość życia (w utrata produktywności);</li> <li>• końcowa ocena skuteczności leczenia przez lekarza i pacjenta;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Rodzaj badań (S, z ang. <i>study</i>)</b>	<p>badania kliniczne z randomizacją, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki do włączonych porównawczych badań RCT</p> <p>badania bez randomizacji oraz badania dotyczące efektywności praktycznej – dotyczy także komparatorów w przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego z alitretynoiną, celem porównania pośredniego (ilościowe-</p>

go lub jakościowego), nie wymagano wtedy obecności grupy kontrolnej  
wykluczano: opisy pojedynczych przypadków, bez zbiorczego podsumowa-  
nia wyników

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

#### 1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań dla alitretynoiny nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

#### 1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa alitretynoiny pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (Shea 2007, Shea 2009), której wynik w zakresie 0-3 punktów oznacza prace niskiej jakości, 4-7 punktów prace umiarkowanej jakości, a w zakresie 9-11 punktów – wysokiej jakości (Sharif 2013). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

### 1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w pierwszym rzędzie w oparciu o wyniki badań pierwotnych, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa naukowego, tj. najlepsze dostępne dowody naukowe. Ponadto, zgodnie z zaleceniami Wytycznych AOTMiT (*AOTMiT 2016*) oraz wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*), ocenę bezpieczeństwa poszerzono o następujące dane, inne niż próby kliniczne:

- badania obserwacyjne, rejestry, badania postmarketingowe (jeżeli odnaleziono);
- opracowania wtórne oceniające bezpieczeństwo ocenianej terapii (jeżeli odnaleziono);
- aktualny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku opisany w charakterystyce produktu leczniczego;
- informacje na temat bezpieczeństwa wnioskowanego leku, skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejską Agencję Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA);
- inne komunikaty, analizy, dokumenty dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku, publikowane na stronach URPL, EMA i FDA;
- dane z baz gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

### 1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

### 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania.

Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Ocenę jakości badań bez randomizacji przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza NOS (*Wells 2017*), a badań jednoramiennych – w skali NICE (*NICE 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Typ każdego włączonego badania określano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (*Shea 2007a, Shea 2007b, Shea 2009*), której wynik w zakresie 0-3 punktów oznacza prace niskiej jakości, 4-8 punktów prace umiarkowanej jakości, a w zakresie 9-11 punktów – wysokiej jakości (*Sharif 2013*).

#### 1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2017*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.0.184 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną

opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2017)*.

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).



wie zupełne ustąpienie zmian chorobowych” (z ang. *clear* lub *almost clear*) oraz odpowiedź na leczenie w skali PaGA (w ocenie pacjentów) definiowanej analogicznie do odpowiedzi w skali PGA. Przedstawiono również opis profilu bezpieczeństwa pod kątem występowania SAEs, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs związanych z leczeniem, zgonów oraz najczęściej raportowanych AEs.

Poniższa tabele prezentuje charakterystykę przeglądów *Blair 2016* i *Garnock-Jones 2009*. Dla pierwszego przeglądu przedstawiono wyniki skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwa włączonych badań, natomiast dla opracowania *Garnock-Jones 2009* zaprezentowano jedynie wyniki badania RCT *Ruzicka 2004*, pominięto opis wyników badania *BACH*, którego wyniki były już opisane na podstawie opracowania *Blair 2016*.



Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych; Blair 2016, Garnock-Jones 2009; ALI.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Blair 2016</b></p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ALI w dawce 10 lub 30 mg/dzień u dorosłych chorych na ciężki CHE, po niepowodzeniu leczenia silnymi miejscowymi kortykosteroidami.</p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>• <b>Przeгляд systematyczny:</b></p> <p>Przeszukane bazy danych: Pubmed (od 1946 roku), Embase (od 1996 roku), Medline (od 1994 roku); do 13.07.2016.</p> <p>Przeszukano rejestry badań, dodatkowe informacje uzyskano od producenta leku.</p> <p>Brak informacji o kryteriach językowych badań.</p> <p>• <b>Oceniana interwencja:</b> ALI 10 lub 30 mg/dzień</p> <p>• <b>Komparator:</b> PBO lub brak</p> <p>• <b>Oceniana populacja:</b> dorośli chorzy na ciężki CHE, oporni na leczenie miejscowymi kortykosteroidami</p> <p>• <b>Punktacja AMSTAR:</b> 4/11</p>	<p>Liczba włączonych badań dla ALI: 8 (w tym 6 opublikowanych w pełnym tekście i 2 w postaci doniesień konferencyjnych)</p> <p>Do PS włączono też badanie <i>Lynde 2012</i>, które nie spełniało kryteriów włączenia w niniejszym raporcie (nieodpowiednia populacja).</p>	<p>Do PS włączono 3 RCTs: <i>BACH</i>, <i>HANDEL</i>, <i>Bissonnette 2010</i>, 1 badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej: <i>Dirschka 2011</i> oraz 4 badania przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, bez grupy kontrolnej: <i>TOCCATA</i>, <i>PASSION</i>, <i>FUGETTA</i> i <i>Morris 2016</i>.</p> <p>Autorzy PS przedstawili bardzo szczegółowy opis punktów końcowych z każdego badania, w związku z tym wybrano i opisano tylko najważniejsze z nich (uwzględniane w raporcie).</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ</b></p> <p><b>BACH:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 10 mg/dzień</b> (N = 418) vs <b>ALI 30 mg/dzień</b> (N = 409) vs <b>PBO</b> (N = 205): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Odpowiedź na leczenie w skali <b>PGA</b> (zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych), % chorych: 28% (p &lt; 0,01*) vs 48% (p &lt; 0,001*) vs 17%</li> <li>– Odpowiedź na leczenie w skali <b>PaGA</b>, % chorych: 24% (p &lt; 0,05*) vs 40% (p &lt; 0,001*) vs 15%</li> </ul> </li> </ul> <p>* w porównaniu do PBO</p> <p><b>HANDEL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 30 mg/dzień</b> (N = 298) vs <b>PBO</b> (N = 298): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Odpowiedź na leczenie w skali <b>PGA</b> (zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych), % chorych: 40% vs 15%, OR = 3,78, p &lt; 0,001</li> <li>– Odpowiedź na leczenie w skali <b>PaGA</b>, % chorych: 39% vs 14%, p &lt; 0,001</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Bissonnette 2010</b> (ocena reterapii):</p> <p>chorzy z badania <i>BACH</i> z nawrotem (N = 117) otrzymali ponownie terapię ALI: randomizacja do tej samej dawki ALI lub PBO, chorzy z odpowiedzią na PBO otrzymali ponownie PBO;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 30 mg/dzień vs PBO; ALI 10 mg/dzień vs PBO; PBO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Odpowiedź na leczenie w skali <b>PGA</b> (zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych), % chorych: 80% vs 8%, p &lt; 0,001; 48% vs 10%; 69%</li> <li>– Odpowiedź na leczenie w skali <b>PaGA</b> (zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych), % chorych: 76% (p &lt; 0,001*) vs bd.; 38% vs bd.; 21%</li> </ul> </li> </ul> <p>* w porównaniu do PBO</p>	<p>ALI 10 lub 30 mg/dzień jest dobrze tolerowaną i skuteczną opcją terapeutyczną u dorosłych chorych na ciężki, nawracający CHE po niepowodzeniu leczenia miejscowymi silnymi kortykosteroidami. Taka terapia prowadzi do redukcji stopnia ciężkości i rozległości zmian chorobowych.</p> <p>Większość odnotowanych AEs miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. AEs miały charakter przejściowy i zależny od dawki, redukcja dawki leku prowadziła do ustąpienia AEs.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p><u>Dirschka 2011:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 30 mg/dzień</b> (N = 249):           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odpowiedź na leczenie w skali <b>PGA</b> (zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych), % chorych: 47%</li> <li>- Odpowiedź na leczenie w skali <b>PaGA</b>, % chorych: 46%</li> </ul> </li> </ul> <p><u>TOCCATA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 30 lub 10 mg/dzień</b> (N = 680):           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odpowiedź na leczenie w skali <b>PGA</b> (zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych), % chorych: 57%</li> </ul> </li> </ul> <p><b>JAKOŚĆ ŻYCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W badaniach <i>PASSION</i> i <i>FUGETTA</i> wykazano istotny wpływ ALI na poprawę QoL i produktywności w pracy (poprawa zdolności do pracy, zmniejszenie bólu i swędzenia)</li> </ul> <p><b>BEZPIECZEŃSTWO</b></p> <p>Ogólnie, w badaniach z randomizacją (<i>BACH</i>, <i>HANDEL</i>), <b>najczęściej wyst. AEs</b> (≥ 5% chorych) były: ból głowy, rumień, nudności, zaczerwienienie twarzy, wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów, spadek stężenia TSH i fT4.</p> <p><u>BACH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 10 mg/dzień</b> (N = 418) vs <b>ALI 30 mg/dzień</b> (N = 409) vs <b>PBO</b> (N = 205):           <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Przerwanie leczenia z powodu AEs:</b> 6% vs 10% vs 5%</li> <li>- <b>SAEs związane z leczeniem:</b> 1% chorych w każdej z grup</li> <li>- <b>Zgony związane z leczeniem:</b> brak</li> </ul> </li> </ul> <p><u>HANDEL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 30 mg/dzień</b> (N = 298) vs <b>PBO</b> (N = 298):           <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Przerwanie leczenia z powodu AEs:</b> 11% vs 4%</li> <li>- <b>≥ 1 AEs:</b> 73% vs 52%</li> <li>- <b>TRAEs:</b> 46% vs 16%               <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęściej ból głowy: 25% vs 5%</li> </ul> </li> <li>- <b>SAEs, liczba zdarzeń:</b> 11 vs 11</li> <li>- <b>Zgony, liczba zdarzeń:</b> 1 vs 4</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Bissonnette 2010:</u></p> <p>Częstość występowania AEs była podobna do tej występującej w badaniu <i>BACH</i>, najczęściej występującym AEs był ból głowy.</p> <p><u>Dirschka 2011:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 30 mg/dzień</b> (N = 249):</li> </ul>	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Najczęściej występujące</b> (<math>\geq 3\%</math> chorych) <b>AEs</b>: ból głowy (19%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (9%), zaczerwienienie twarzy (7%), świąd (3%)</li> <li>- <b>Przerwanie leczenia z powodu AEs</b>: 9% chorych (w tym 4% z powodu bólu głowy)</li> <li>- <b>Najczęściej występujące nieprawidłowości laboratoryjne</b>, % chorych: Wzrost stężenia: LDL (33%), HDL (16%), cholesterolu całkowitego (10%), trójglicerydów (9%), spadek stężenia TSH (10%)</li> </ul> <p><u>TOCCATA</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 30 lub 10 mg/dzień</b> (N = 680): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Profil bezpieczeństwa zgodny z wynikami badań RCT</li> <li>- <b>Najczęściej występujące AEs</b>, % chorych: ból głowy (8%), wzrost stężenia trójglicerydów (5%) i cholesterolu (4%)</li> <li>- <b>Przerwanie leczenia z powodu AEs</b>: 6% chorych</li> <li>- <b>SAEs</b>: &lt; 1% chorych</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Morris 2016</u> (badanie postmarketingowe; AEs zgłaszane przez pracowników służby zdrowia i pacjentów stosujących ALI w okresie 05.09.2008-31.07.2014 w ramach oceny bezpieczeństwa po zatwierdzeniu ALI w bazie danych <i>GlaxoSmithKline</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 30 lub 10 mg/dzień</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zgłoszono 3887 zdarzeń niepożądanych w 1794 opisach przypadków</li> <li>- <b>Najczęściej występujące AEs</b>, n: ból głowy/migrena (518), dyslipidemia (287), depresja i związane z nią objawy (147)</li> </ul> </li> </ul>	
<p><u>Garnock-Jones 2009</u></p> <p>Ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ALI w dawce 10 lub 30 mg/dzień u dorosłych chorych na ciężką CHE po niepowodzeniu leczenia silnymi miejscowymi kortykosteroidami</p> <p>Autorzy nie podali</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przegląd systematyczny</b>: Przeszukane bazy danych: Embase i Medline, uzupełnione o Adis-Base. Dodatkowo przeszukano referencje opublikowanych artykułów.</li> <li>Brak informacji o kryteriach selekcji dotyczących języka włączanych publikacji.</li> <li>• <b>Oceniana interwencja</b>: ALI 10 lub 30 mg/dzień</li> <li>• <b>Komparator</b>: PBO lub brak</li> </ul>	<p>Liczba włączonych badań dla ALI: 2 spełniające kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie.</p> <p>Do PS włączono badanie <i>Bollag 1999</i>, które nie spełniało kryteriów włączenia w niniejszym raporcie (nieodpowiednia interwencja).</p>	<p>Do PS włączono dwa badania z randomizacją: <i>BACH</i>, <i>Ruzicka 2004</i>*</p> <p>W związku z tym, że wyniki badania <i>BACH</i> zostały już przedstawione w przeglądzie <i>Blair 2016</i>, nie przedstawiono ich ponownie.</p> <p>* W badaniu oceniano ALI w dawkach 10, 20, 40 mg/dzień. Jednak tylko dawki 10 i 30 mg/dzień spełniały kryteria selekcji przyjęte w niniejszym raporcie, w związku z czym tylko dla nich przedstawiono wyniki.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ</b></p> <p><u>Ruzicka 2004</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALI 10 mg/dzień vs PBO</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odpowiedź na leczenie w skali <b>PGA</b> (zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych), % chorych:</li> </ul> </li> </ul>	<p>Skuteczność ALI jest zależna od wielkości dziennej dawki leku i rośnie wraz z jej wzrostem.</p> <p>Terapia ALI w dawkowaniu 10 mg/dzień jest dobrze tolerowana. Najczęstsze TRAEs i nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych były zgodne z obserwowanymi dla innych doustnych retinoidów oraz agonistów RXR.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>informacji o konflikcie interesów.</p> <p>Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p>• <u>Oceniana populacja</u>: dorośli chorzy na ciężki CHE, oporni na leczenie miejscowymi kortykosteroidami</p> <p><u>Punktacja AMSTAR</u>: 2/11</p>		<p>39% vs 27%</p> <p><b>BEZPIECZEŃSTWO</b>, ALI 10 i 20 mg/dzień (dane połączone, brak oddzielnych wyników dla dawki 10 mg/dzień) vs PBO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek: dobrze tolerowany, widoczny efekt zależny od dawki</li> <li>• <math>\geq 1</math> AE: 35% vs 35%</li> <li>• najczęstsze AEs: ból głowy</li> <li>• żadne z poszczególnych AEs nie prowadziło do przerwania leczenia u &gt; 1 pacjenta</li> </ul>	

Wyniki badań pierwotnych opisane w obu przeglądach są spójne z wynikami przedstawionymi w analizie niniejszego raportu i wskazują, że ALI stosowana w schemacie 10 lub 30 mg/dzień u dorosłych chorych na ciężki CHE, oporny na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami, jest dobrze tolerowaną i skuteczną opcją terapeutyczną w redukcji stopnia ciężkości oraz rozległości zmian chorobowych.

Większość AEs miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej występującymi AEs były: ból głowy, rumień, nudności, zaczerwienienie twarzy, wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów, spadek stężenia TSH i fT4.

## 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań klinicznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania alitretynoiny w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, przeprowadzono wyszukiwanie (do 7 listopada 2017 roku) według ustalonej strategii w bazach Pubmed, Embase oraz Cochrane, uzyskując łącznie 695 trafień (odpowiednio 179, 449 oraz 67 trafień w poszczególnych bazach danych). Wśród tych rekordów zidentyfikowano, a następnie wykluczono 137 duplikatów. Pozostałe 558 rekordów analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

W wyniku tej analizy wykluczono łącznie 469 rekordów: 200 opracowań wtórnych (które następnie były analizowane w poszukiwaniu przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy), 109 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 48 publikacji napisanych w języku innym niż polski lub angielski, a także 43 publikacje o nieodpowiedniej metodyce badania, 10 publikacji oceniających nieodpowiednią interwencję oraz 59 publikacji opisujących nieodpowiednią populację.

Pozostałe 89 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Wśród tych publikacji wykluczono z dalszej analizy 69 publikacji: 10 z powodu braku poszukiwanych punktów końcowych, 36 z uwagi na nieodpowiednią populację (głównie brak informacji o oporności na miejscową terapię kortykosteroidami i ciężkość objawów), 6 publikacji z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 17 publikacji o nieodpowiedniej metodyce. Szczegółowe przyczyny wykluczenia badań po analizie pełnych tekstów przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

W ramach niniejszej analizy zaplanowano porównanie alitretynoiny z wybranymi komparatorami: fototerapią PUVA, azatiopryną, acytretyną, cyklosporyną, metotreksatem, glikokortykosteroidami systemowymi oraz kontynuacją leczenia miejscowego (głównie emolienty +/- placebo dla alitretynoiny). Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alitretynoinę z żadnym z aktywnych komparatorów, postanowiono uwzględnić badania bez względu na obecność grupy kontrolnej, oceniające wybrane komparatory w populacji jak najbardziej zbliżonej do zakładanej, czyli wśród chorych z ciężkim CHE opornym na wcześniejsze leczenie, aby zestawić ich wyniki z wynikami badań dotyczących alitretynoiny. W większości szczątkowych badań dla komparatorów (opisanych poniżej) nie odnaleziono informacji o ciężkości objawów w ocenianej populacji, co uniemożliwiało to zestawienie wyników z alitretynoiną, gdyż odsetek odpowiedzi i skuteczność leczenia będzie znacząco zależał od wyjściowej ciężkości choroby, lub wyniki prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (w tym łuszczyca), dodatkowo często oceniając łącznie zajęcie dłoni i stóp. Jedyne odnalezione próby kliniczne umożliwiały ograniczoną ocenę z azatiopryną, acytretyną oraz cyklosporyną.

W przypadku fototerapii **PUVA** zidentyfikowano dwie próby oceniające chorych z ciężkimi objawami choroby (*Schiener 2005, Grundmann-Kollmann 1999*), jednak obie te publikacje uwzględniały łącznie pacjentów z różnymi jednostkami chorobowymi, spośród których pacjenci którzy mogliby zostać zakwalifikowani jako chorzy z CHE stanowili tylko część przypadków, a duży odsetek stanowili chorzy z łuszczycą – stanowi ona kryterium wykluczające w diagnostyce różnicowej przy włączaniu alitretynoiny. W badaniu *Schiener 2005* uwzględniono 20 chorych z ciężkimi, opornymi dermatozami na rękach i stopach i/lub zlokalizowanymi zmianami łuszczycowymi, spośród których 3 (15%) chorych miało wyprysk hiperkeratotyczny, 8 (40%) potówkowy, natomiast pozostali pacjenci cierpieli na łuszczycę (8 chorych; 40%) oraz liszaj płaski (1 chory). Nie podano wyników w zależności od jednostki chorobowej, w ocenie skuteczności uwzględniano też zmiany na stopach (jeżeli występowały). W drugim badaniu *Grundmann-Kollmann 1999* uwzględniono łącznie 12 chorych, wśród których 4 (33%) miało wyprysk hiperkeratotyczny, 4 (33%) wyprysk atopowy, natomiast pozostali 4 (33%) chorych cierpieli na łuszczycę. W opisie wyników w odniesieniu do jednostek chorobowych podano jedynie, że 50% pacjentów z wypryskiem hiperkeratotycznym stosujących kąpiele PUVA nie wykazywało odpowiedzi, podczas gdy 25% chorych z tym schorzeniem nie wykazywało poprawy stosując kremy z psoralenem i UVA. W ocenie uwzględniano łącznie zmiany na dłoniach i stopach.

Odnaleziono również dwa badania oceniające chorych w populacji umiarkowanej do ciężkiej (*Coevorden 2004* oraz *Tzaneva 2009*), jednak w próbach tych nie wyodrębniono wyników dla populacji ciężkiej. W pierwszym z tych badań uwzględniono łącznie 158 chorych z przewlekłym wypryskiem rąk, otrzymujących terapię PUVA w domu (78 chorych) lub w szpitalu (80 pacjentów) – kryteria włączenia dopuszczały chorych z umiarkowanym oraz ciężkim stopniem zaawansowania choroby, jednak nie przedstawiono wyników w podgrupie z ciężką postacią choroby, nie podano również udziału takich chorych w całej ocenianej populacji. W drugim badaniu uwzględniono 29 chorych z umiarkowanymi oraz ciężkimi zmianami hiperkeratotycznymi lub zmianami potnicowymi dłoni lub stóp, lecz podobnie jak w poprzedniej próbie nie przedstawiono informacji o liczbie chorych z ciężką postacią choroby w ocenianej grupie. Uniemożliwiało to zestawienie wyników z alitretynoiną, gdyż odsetek odpowiedzi i skuteczność leczenia będzie znacząco zależał od wyjściowej ciężkości choroby.

Ponadto, zidentyfikowano 6 badań opisujących terapię PUVA w populacji z CHE opornym na wcześniejsze leczenie, bez informacji o ciężkości choroby: *Grattan 1991, Gritiyarangsana 1998, Petering 2004, Sezer 2007, Sheehan-Dare 1989* oraz prowadzona w polskiej populacji próba *Wolska 2012*. Próba *Grattan 1991* została opisana szczerze, w formie krótkiego podsumowania – opisano w nim 15 chorych z chorobą określoną jako przewlekły pęcherzykowaty wyprysk rąk, nie przedstawiając żadnych dodatkowych informacji o ciężkości choroby. W badaniu *Gritiyarangsana 1998* oceniono 17

chorych z przewlekłym wypryskiem rąk leczonych miejscową terapią PUVA, nie podano informacji o ciężkości choroby, a charakterystyki wyjściowe chorych nie pozwalają na jej określenie. Z kolei w próbie *Petering 2004* uwzględniono 27 pacjentów z potnicowym wypryskiem skórny – zmiany zlokalizowane tylko na rękach były obecne u 21 (77,8%) chorych i nie określono ciężkości choroby u pacjentów włączonych do badania. W próbie *Sezer 2007* włączono 15 chorych z przewlekłym wypryskiem rąk bez względu na ciężkość choroby, przy czym zaznaczono, że wykluczano chorych z hiperkeratotycznym wypryskiem rąk. Badanie *Sheehan-Dare 1989* dotyczyły grupy 25 chorych z wypryskiem rąk określonym jako przewlekły; w kryteriach włączenia nie zamieszczono żadnych wymogów odnośnie ciężkości choroby, natomiast w wynikach badania brakowało danych pozwalających ocenić ciężkość choroby według kryteriów stosowanych w badaniach dotyczących alitretynoiny. Próba *Wolska 2012* była polskim badaniem oceniającym fotochemoterapię PUVA w grupie 54 chorych z przewlekłym wypryskiem rąk. Jak sami autorzy zaznaczyli, nie koncentrowano się na charakterystyce pacjentów, ale raczej na ocenie skuteczności terapii wśród chorych kierowanych na leczenie z powodu długotrwałych zmian, lub braku skuteczności dotychczasowego leczenia – nie określono zatem stopnia ciężkości choroby w badanej grupie oraz nie wymagano określonej ciężkości objawów przy włączeniu chorych do badania.

Odnaleziono również dwie publikacje oceniające **metotreksat**, z których jedna (*Egan 1999*) opisywała 5 pacjentów (chorobę opisano jako krnąbrną, jednak nie podano informacji o ciężkości), u których zaobserwowano efekt oszczędzania doustnych glikokortykosteroidów. W badaniu każdy przypadek opisano osobno w odrębnym akapicie, nie prezentując żadnego podsumowania, nie ma tu również mowy o kryteriach włączenia, gdyż opisano tylko tych pacjentów, u których wystąpił wspomniany efekt oszczędzania doustnych glikokortykosteroidów – nie byli to zatem kolejno włączani do obserwacji chorzy, a wybrane przypadki, u których zaobserwowano oczekiwany efekt terapeutyczny. W drugiej publikacji (*O'Shea 2015*) opisano retrospektywną próbę kliniczną, porównującą stosowanie metotreksatu oraz acytretyny u chorych z przewlekłym wypryskiem rąk. Ostatecznie uwzględniono 9 chorych otrzymujących **acytretynę** oraz 12 otrzymujących **metotreksat**. Rekordy nie podlegały selekcji pod względem ciężkości choroby, więc oceniana populacja mogła mieć chorobę o różnym nasileniu – ponadto, nie przedstawiono charakterystyk wyjściowych pozwalających ocenić stopień ciężkości w opisanej grupie.

Nie odnaleziono żadnych badań oceniających **glikokortykosteroidy systemowe**.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 20 publikacji:

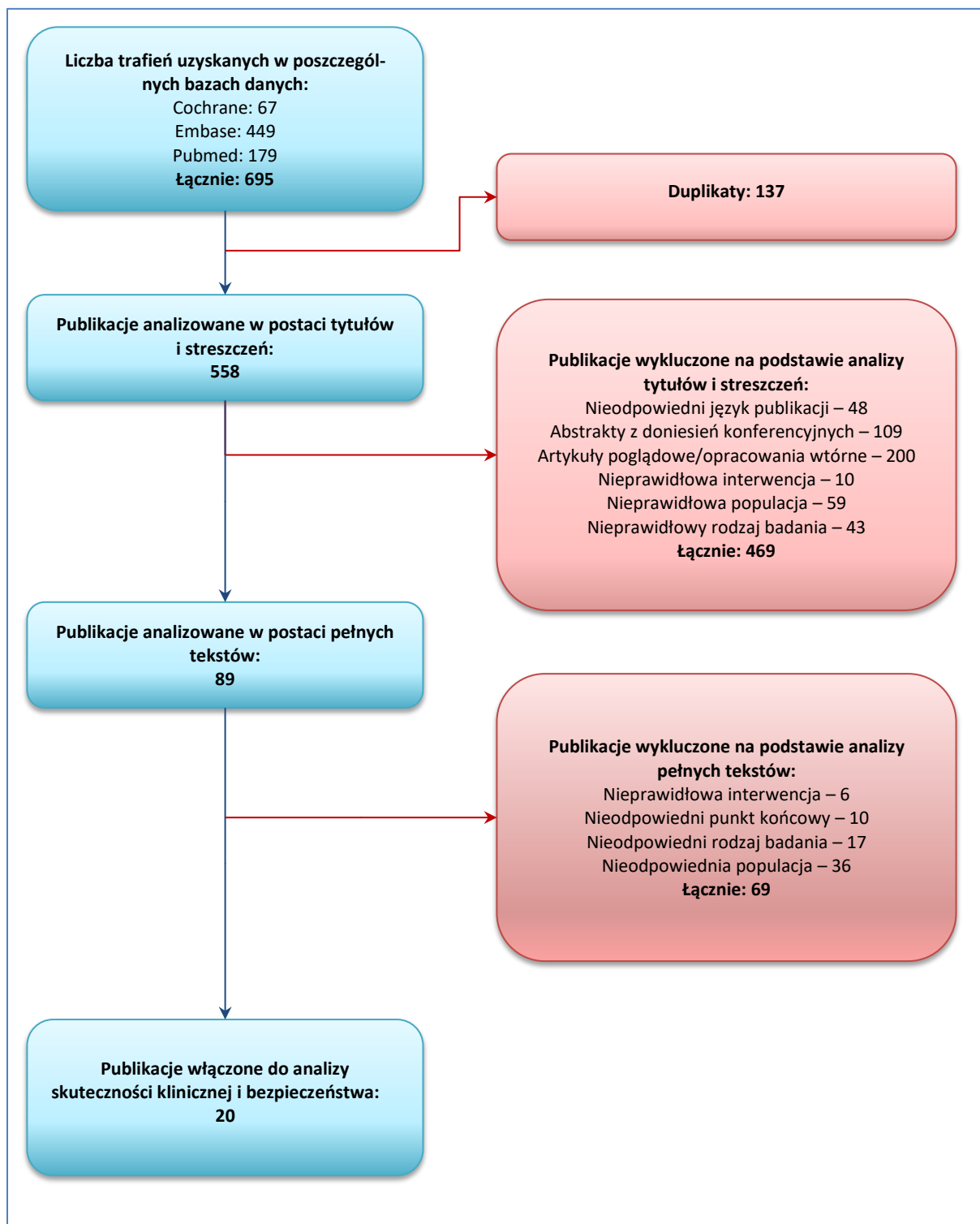


- 3 opisujące badania kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, porównujące alitretynoinę z placebo w populacji dorosłych chorych z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, nie odpowiadającym na silne miejscowe kortykosteroidy: *Fowler 2014* (badanie *HANDEL*), *Ruzicka 2004*, *Ruzicka 2008* (badanie *BACH*);
- 1 opisującą badanie kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, porównującą reterapię alitretynoiną z placebo w populacji chorych z zupełnym albo prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych po pierwszym cyklu alitretynoiny w badaniu *BACH*, u których doszło do nawrotu objawów: *Bissonnette 2010*;
- 1 opisującą badanie kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, nie odpowiadającym na silne miejscowe kortykosteroidy, porównującą dwie różne dawki alitretynoiny (10 mg vs 30 mg): *Schmitt-Hoffmann 2011*;
- 6 opisujących badania bez randomizacji oceniające alitretynoinę, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world evidence*): *Augustin 2016* (*FUGETTA*), *Diepgen 2012* (badanie *TOCCATA*), *Kubica 2011*, *Politek 2016*, *Thaçi 2016* (badanie *PASSION*), *Urrutia 2016*;
- 5 opisujących prospektywne badania bez randomizacji oceniające alitretynoinę: *Dirschka 2011*, *Gola 2013*, *Gola 2014*, *Kwon 2016*, *Schindler 2014*;
- 1 publikację opisującą badanie postmarketingowe oceniające dane dotyczące bezpieczeństwa alitretynoiny, i porównując je z wynikami badań *BACH* oraz *HANDEL*: próbę *Morris 2016*;
- 3 publikacje opisujące 3 badania oceniające komparatory uwzględnione w niniejszej analizie: *Granlund 1996* oceniające cyklosporynę, *Oosterhaven 2017* oceniające azatioprynę oraz *Tan 2015* oceniający acytretynę (wyniki dla acytretyny przedstawiono także w wymienionej powyżej próbie *Politek 2016*).

Nie odnaleziono żadnych doniesień konferencyjnych, które opisywałyby dodatkowe wyniki uzyskane z porównawczych badań RCT (alitretynoina vs placebo) włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Stopień zgodności między analitykami był wysoki (kappa 0,92). Proces wyszukiwania zobrazowano na diagramie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 1.5. Badania z randomizacją

### 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które oceniały zastosowanie alitretynoiny w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłym wypryskiem rąk (CHE, z ang. *chronic hand eczema*): *BACH* (Ruzicka 2008), *HANDEL* (Fowler 2014) i *Ruzicka 2004*. Dla badania *BACH* odnaleziono *Clinical Study Report BAP00089*, z którego w niniejszym rozdziale zaprezentowano informacje przedstawione w innych badaniach, a nie zawarte w publikacji głównej oraz takie, które wykorzystywano w części ekonomicznej oceny leku.

W badaniach *BACH* i *HANDEL* uwzględniono pacjentów z ciężkim CHE, natomiast do próby *Ruzicka 2004* włączano pacjentów z umiarkowanym i ciężkim stadium tego schorzenia – badanie to zostało opisane, ponieważ przedstawiono w nim osobne wyniki dla pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk.

W próbach badano różne dawki alitretynoiny – dawkę 10 mg stosowano w badaniach *BACH* i *Ruzicka 2004*, natomiast dawkę 30 mg w próbach *BACH* i *HANDEL*. Dodatkowo w próbie *Ruzicka 2004* pacjentom podawano alitretynoinę w dawce 20 i 40 mg, jednak z uwagi na to, że nie są to dawki uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie opisano ich w niniejszym rozdziale. We wszystkich badaniach alitretynoinę porównywano z placebo.

W badaniu *Ruzicka 2004* alitretynoinę stosowano przez 12 tygodni, a następnie u pacjentów z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych przez kolejne 12 tygodni przeprowadzano ocenę nawrotów, które zdefiniowano jako konieczność stosowania miejscowych kortykosteroidów lub innych leków przeciwypryskowych. W próbach *BACH* i *HANDEL* analizowany lek stosowano do 24 tygodni – dopuszczono przerwanie terapii w 12. tygodniu, jeśli u pacjentów stwierdzono zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian (*BACH*) lub gdy u chorych odnotowano zmiany w stopniu ciężkim (*HANDEL*). W obu badaniach pacjenci z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych byli włączani do dalszego okresu obserwacji, w którym analizowano częstość nawrotów – w próbie *BACH* zdefiniowano je jako ocenę mTLSS większą lub równą 75% punktacji wyjściowej w kolejnych 24 tygodniach obserwacji, a w badaniu *HANDEL* jako wystąpienie zmian w stopniu ciężkim w kolejnych 48 tygodniach obserwacji. Zaznaczyć należy, że w próbie *HANDEL* przed właściwym okresem leczenia analizowanym lekiem wyróżniono jeszcze fazę *run-in*, składającą się z  $\leq 16$  tygodni stosowania silnych kortykosteroidów w okresie  $\geq 2$  tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami (u pacjentów stwierdzano oporną postać choroby i poddawano randomizacji, jeśli po  $\geq 2$  tygodniach

terapii silnymi kortykosteroidami lub w jakimkolwiek momencie fazy *run-in* odnotowano u nich zmiany w stopniu ciężkim).

Głównym punktem końcowym badania *Ruzicka 2004* była ocena terapeutycznej odpowiedzi wg całościowej oceny stopnia ciężkości choroby przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*), w tym oszacowaniem odsetka chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych w 12. tygodniu leczenia lub w momencie jego przedwczesnego zakończenia. Odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych po zakończeniu leczenia (EOT, z ang. *end of treatment*) lub w momencie ostatniej oceny w razie przedwczesnego wycofania z badania stanowił główny punkt końcowy skuteczności w próbach *BACH* i *HANDEL*.

Analizowane badania były wieloośrodkowymi (od 43 do 111 ośrodków) próbami, w których chorych obserwowano przez okres 24-72 tygodni. W badaniu *Ruzicka 2004* uwzględniono także ośrodki z Polski. Sponsorem badań *BACH* i *Ruzicka 2004* była Basilea Pharmaceutica, zaś próby *HANDEL* – firma GSK.

Szczegółowe informacje o metodyce włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MIT/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>BACH</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	do 48 tygodni	Tak	ALI 10 mg vs ALI 30 mg vs PBO: 418 vs 409 vs 205	skuteczność: ITT <sup>^^</sup> bezpieczeństwo: mITT <sup>α</sup>	111 (Europa i Kanada)	Basilea Pharmaceutica
<i>HANDEL</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	do 72 tygodni	Tak	ALI 30 mg vs PBO: 298 vs 298	skuteczność: mITT <sup>β</sup> bezpieczeństwo: mITT <sup>†</sup>	70 (USA)	Stiefel, GSK company
<i>Ruzicka 2004</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	do 24 tygodni	Tak	ALI 10 mg vs PBO: 80 vs 78	skuteczność: mITT <sup>†</sup> bezpieczeństwo: mITT <sup>†</sup>	43 (w tym Polska)	Basilea Pharmaceutica

<sup>†</sup> chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

<sup>^^</sup> chorzy poddani w badaniu randomizacji, dla których w przypadku braku danych stosowano metodę LOCF (ang. *last observation carried forward*);

<sup>α</sup> z tej populacji wykluczano chorych, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia – byli oni analizowani zgodnie z aktualnie otrzymywaną terapią;

<sup>β</sup> chorzy poddani randomizacji, którym rozdysponowano lek.

Ocenę jakości włączonych badań przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Cochrane (ocena „*risk of bias*”). Większość potencjalnych czynników ryzyka błędu systematycznego uznano za niskie, co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych. Nie odnaleziono dodatkowych czynni-

ków, które mogłyby prowadzić do zmniejszenia wiarygodności analizowanych prób. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

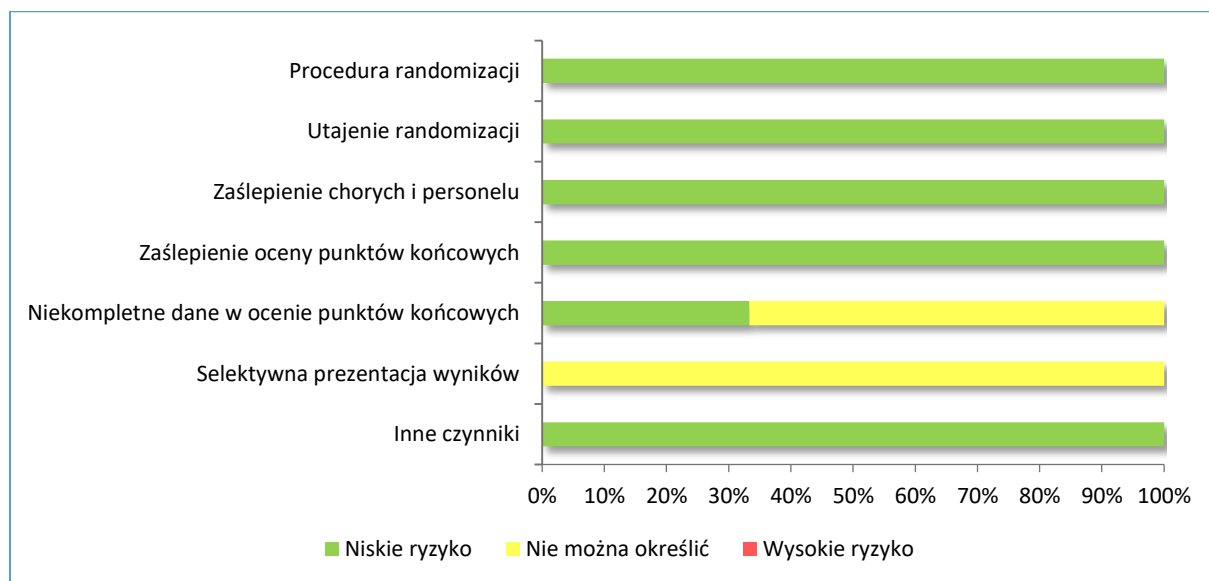
Tabela 7. Ocena jakości badań z randomizacją włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa alitretynoiny (10 lub 30 mg) vs placebo.

Element oceny	Badanie		
	BACH	HANDEL	Ruzicka 2004
<b>Procedura randomizacji (selection bias)</b>	⊕	⊕	⊕
<b>Uzasadnienie</b>	randomizacja blokowa (wielkość bloków 5), bez stratyfikacji, z wykorzystaniem komputerowych kodów randomizacyjnych dostarczonych przez sponsora	randomizacja z wykorzystaniem systemu centralnego - interaktywnego systemu głosowego	randomizacja blokowa (wielkość bloków 4), bez stratyfikacji, z wykorzystaniem komputerowych kodów randomizacyjnych dostarczonych przez sponsora
<b>Utajnienie randomizacji (selection bias)</b>	⊕	⊕	⊕
<b>Uzasadnienie</b>	randomizacja blokowa (wielkość bloków 5), bez stratyfikacji, z wykorzystaniem komputerowych kodów randomizacyjnych dostarczonych przez sponsora	randomizacja z wykorzystaniem systemu centralnego - interaktywnego systemu głosowego	randomizacja blokowa (wielkość bloków 4), bez stratyfikacji, z wykorzystaniem komputerowych kodów randomizacyjnych dostarczonych przez sponsora
<b>Zaślepienie chorych i personelu medycznego (performance bias)</b>	⊕	⊕	⊕
<b>Uzasadnienie</b>	podwójne; zaślepienie kodowanie opakowań leków – lek i placebo nie było rozróżnialne; numery opakowań leków były przydzielane pacjentom w kolejności ich włączania do badania	podwójne; badacze, personel obsługujący badanie, pacjenci oraz statystycy byli zaślepieni względem przypisanego leczenia	podwójne; zaślepienie kodowanie opakowań leków – lek i placebo (w postaci miękkich kapsułek żelatynowych) oraz ich opakowania nie były rozróżnialne
<b>Zaślepienie oceny punktów końcowych (detection bias)</b>	⊕	⊕	⊕
<b>Uzasadnienie</b>	podwójne; zaślepienie kodowanie opakowań leków – lek i placebo nie było rozróżnialne; numery opakowań leków były przydzielane pacjentom w kolejności ich włączania do badania; kody wykorzystane w procesie randomizacji nie były dostępne dla ośrodków, centrów monitorujących oraz członków prowadzonego projektu	podwójne; badacze, personel obsługujący badanie oraz statystycy byli zaślepieni względem przypisanego leczenia	podwójne; zaślepienie kodowanie opakowań leków – lek i placebo (w postaci miękkich kapsułek żelatynowych) oraz ich opakowania nie były rozróżnialne
<b>Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (attrition bias)</b>	?	?	⊕
<b>Uzasadnienie</b>	badanie przerwało odpowiednio 23,7%, 25,9% i 33,2% chorych odpowiednio w grupach ALI 10 mg, ALI 30 mg i PBO (głównie z powodu AEs i	badanie przerwało odpowiednio 46% i 57% chorych odpowiednio w grupach ALI 30 mg i PBO (głównie z powodu AEs i braku odpowiedzi, ale są	badanie łącznie przerwało 24% chorych w obu analizowanych grupach; nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji

Element oceny	Badanie		
	BACH	HANDEL	Ruzicka 2004
	braku odpowiedzi, ale są dla nich dostępne wyniki); nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji	dla nich dostępne wyniki); nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji	
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	?	?	?
Uzasadnienie	odnaleziono <i>Clinical Study Report BAP00089</i> do analizowanej próby, jednak część informacji prezentująca zakładaną ocenę punktów końcowych nie była jawna	brak protokołu badania	brak protokołu badania
Inny czynnik ( <i>other bias</i> )	⊕	⊕	⊕
Uzasadnienie	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników	nie zidentyfikowano innych czynników

„⊕” niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; „⊖” wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; „?” brak możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa alitretynoiny (10 lub 30 mg) vs placebo.



W kolejnej tabeli przedstawiono przepływ pacjentów w analizowanych próbach. W żadnym z badań nie utracono któregokolwiek chorego z obserwacji (*lost to follow-up*). Najczęstszą przyczyną wcześniejszego zakończenia uczestnictwa w próbach przez chorych była niewystarczająca odpowiedź na leczenie: 11%, 20% i 9% chorych odpowiednio w badaniach BACH, HANDEL i Ruzicka 2004. Badania ukończyło odpowiednio 74%, 48% i 76% pacjentów (w ostatnim z badań odsetek uwzględnia również dwie grupy nie opisane w niniejszej analizie).

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.

Etap badania	BACH			HANDEL		Ruzicka 2004	
	ALI 10 mg	ALI 30 mg	PBO	ALI 30 mg	PBO	ALI 10 mg	PBO
Skryning	1292			942		348^^	
Randomizacja (populacja ITT)	418	409	205	298^	298^	80	78
Chorzy otrzymujący leczenie (populacja mITT)	418 (100%)	409 (100%)	204 (99,5%*)	296 (99,7%*)	298 (100%*)	80 (100%)	78 (100%)
Przerwanie leczenia	99 (23,7%*)**	106 (25,9%*)	68 (33,2%*)	137 (46%**)	170 (57%)	75 (24%)^^	
• AEs	24 (5,7%*)	39 (9,5%*)	11 (5,4%*)	32 (11%**)	13 (4%)	5 (6,3%*)	4 (5,1%*)
• Niewystarczająca odpowiedź	35 (8,4%*)**	32 (7,8%*)**	42 (20,5%*)	33 (11%**)	86 (29%)	7 (8,8%*)	8 (10,3%*)
• Zgon	bd.	bd.	bd.	1 (< 1%)	1 (< 1%)	bd.	bd.
• Nieobecność pacjenta na wizytach kontrolnych	bd.	bd.	bd.	13 (4%)	12 (4%)	6 (8%*)	4 (5,1%*)
• Niespełnienie kryteriów włączenia	bd.	bd.	bd.	7 (2%)	4 (1%)	bd.	bd.
• Inne naruszenie protokołu	bd.	bd.	bd.	3 (1%)	8 (3%)	bd.	bd.
• Odmowa przyjęcia leczenia/brak współpracy/wycofanie zgody	bd.	bd.	bd.	17 (6%**)	37 (12%)	bd.	bd.
• Wcześniejsza poprawa	bd.	bd.	bd.	19 (6%**)	4 (1%)	bd.	bd.
• Czynniki administracyjne/inne	bd.	bd.	bd.	10 (3%)	4 (1%)	bd.	bd.
• Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych	bd.	bd.	bd.	2 (< 1%)	1 (< 1%)	bd.	bd.
Ukończenie leczenia	319 (76,3%*)**	303 (74,1%*)	137 (66,8%*)	161 (54%**)	128 (43%)	244 (76%)^^	
Odpowiadający na leczenie (włączeni do okresu obserwacji z oceną nawrotów choroby)	115 (27,5%*)**	195 (47,7%*)**	34 (16,7%*)	118 (40%*)**	44 (15%*)	bd.	bd.
Przerwanie obserwacji	bd.	bd.	bd.	24 (20%)	11 (25%)	bd.	bd.
• Nawrót	bd.	bd.	bd.	4 (3%)	0	bd.	bd.
• Zgon	bd.	bd.	bd.	1 (< 1%)	0	bd.	bd.
• Niepowodzenie powrotu na wizytę	bd.	bd.	bd.	13 (11%)	10 (23%)	bd.	bd.
• Czynniki administracyjne	bd.	bd.	bd.	6 (5%)	1 (2%)	bd.	bd.
Ukończenie obserwacji	bd.	bd.	bd.	94 (80%)	33 (75%)	bd.	bd.
Pacjenci uczestniczący w 48-tygodniowej ocenie bezpie-	bd.	bd.	bd.	240 (81%*)	227 (76%*)	bd.	bd.

Etap badania	BACH			HANDEL		Ruzicka 2004	
	ALI 10 mg	ALI 30 mg	PBO	ALI 30 mg	PBO	ALI 10 mg	PBO
czerństwa							
Przerwanie 48-tygodniowej oceny bezpieczeństwa	bd.	bd.	bd.	50 (21%)**	66 (29%)	bd.	bd.
• Nawrót	bd.	bd.	bd.	5 (2%)	4 (2%)	bd.	bd.
• Zgon	bd.	bd.	bd.	0	2 (1%)	bd.	bd.
• Niepowodzenie powrotu na wizytę	bd.	bd.	bd.	28 (12%)	37 (16%)	bd.	bd.
• Czynniki administracyjne/inne	bd.	bd.	bd.	17 (7%)	23 (10%)	bd.	bd.
Ukończenie 48-tygodniowej oceny bezpieczeństwa	bd.	bd.	bd.	190 (79%)**	161 (71%)	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* IS względem PBO (obliczenia autorów raportu);

^ pacjenci, którym rozdysponowano lek;

^^ ponieważ w badaniu nie podano dokładnych informacji na temat przepływu w grupie pacjentów otrzymujących ALI 10 mg i placebo w tabeli uwzględniono dane dla całej populacji badania, łącznie z grupami ALI 20 mg i 40 mg, które nie zostały opisane w niniejszym raporcie.

## 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich analizowanych badaniach uwzględniono dorosłych pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk – w badaniach *BACH* i *HANDEL* byli to chorzy z ciężką postacią schorzenia, natomiast w próbie *Ruzicka 2004* włączono pacjentów zarówno z ciężką, jak i z umiarkowaną postacią choroby (w niniejszym raporcie z badania tego przedstawiono jedynie wyniki dotyczące chorych z postacią ciężką). Dodatkowo zdefiniowano, że choroba musiała utrzymywać się przez kilka miesięcy (co najmniej 6 miesięcy w badaniach *BACH* i *HANDEL*, natomiast co najmniej 3 miesiące w próbie *Ruzicka 2004*). Schorzenie musiało być odporne na wcześniejsze standardowe leczenie miejscowymi kortykosteroidami (w badaniach podano różne długości minimalnego trwania takiej terapii) tzn. pacjenci musieli wykazywać brak odpowiedzi, odpowiedź przejściową lub nietolerancję tej terapii. W badaniu *HANDEL* wymagano także, aby w czasie 16-tygodniowej fazy wstępnej (*run-in*) podczas stosowania silnego miejscowego kortykosteroidu zaawansowanie choroby zostało ocenione jako ciężkie wg skali PGA. Z kolei w próbach *BACH* i *Ruzicka 2004* konieczne było wykluczenia alternatywnych rozpoznań np. zakaźnych dermatoz czy łuszczycy dłoniowej. W badaniach *BACH* i *HANDEL* kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować skuteczne metody antykoncepcji, a do próby *Ruzicka 2004* włączano jedynie chore po menopauzie lub poddane chirurgicznemu zabiegowi sterylizacji.

W próbach nie uwzględniano pacjentów z określonymi jednostkami chorobowymi np. łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry czy aktywnym bakteryjnym, grzybiczym czy wirusowym zakażeniem rąk.



Wykluczano również pacjentów z poważnymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie. W próbach *BACH* i *Ruzicka 2004* chorzy nie mogli stosować leków będących w fazie badań w okresie 2 miesięcy przed włączeniem oraz m.in. fototerapii, kortykosteroidów ogólnoustrojowych czy retinoidów w ciągu 4 tygodni przed włączeniem, a w próbie *Ruzicka 2004* także ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny lub klarytromycyny w okresie 2 wcześniejszych tygodni. Uczestnikami tych prób nie mogli być pacjenci z rozpoznaną nadwrażliwością na retinoidy lub jakiegokolwiek inny składnik leku oraz z rozpoznaniem niedoboru odporności.

Szczegółowe informacje o kryteriach włączenia i wykluczenia zastosowanych w badaniach przedstawia poniższa tabela.

*Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.*

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>BACH</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężki przewlekły wyprysk rąk (<i>severe CHE</i>, wg skali PGA), utrzymujący się <math>\geq 6</math> miesięcy, oporny na standardową terapię</li> </ul> <p>Kryteria oporności na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie miejscowymi kortykosteroidami <math>\geq 8</math> tygodni w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, z brakiem odpowiedzi lub odpowiedzią przemijającą; 8 tygodni leczenia obejmowało 4 tygodnie terapii najsilniejszymi kortykosteroidami miejscowymi (np. propionian klobetazolu)</li> <li>○ stosowanie standardowych środków pielęgnujących skórę, w tym emolientów i środków ochronnych, bez istotnej poprawy</li> <li>○ unikanie czynników drażniących i alergenów (jeśli zidentyfikowane), bez istotnej poprawy</li> <li>○ wykluczone inne stany chorobowe, które mogą przypominać <i>CHE</i></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-75 lat</li> <li>• wykluczenie alternatywnych rozpoznań (zakaźne dermatozy, łuszczyca i aktywne zapalenie kontaktowe skóry)</li> <li>• wykonanie naskórkowego testu płatkowego (ang. <i>patch test</i>) w okresie 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować <math>\geq 2</math> różne metody antykoncepcji na miesiąc przed, w trakcie i miesiąc po interwencji stosowanej w badaniu, kobiety musiały również raz w miesiącu wykonywać test ciążowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca, atopowe zapalenie skóry leczone lekami na receptę</li> <li>• aktywna bakteryjna, grzybicza lub wirusowa infekcja rąk</li> <li>• alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk przy braku możliwości unikania alergenu</li> <li>• inne choroby skóry, które mogą mieć wpływ na prowadzenie badania lub jego wyniki</li> <li>• ALT i/lub AST <math>&gt; 250\%</math> GGN</li> <li>• trójglicerydy <math>&gt; 200\%</math> GGN</li> <li>• cholesterol lub LDL <math>&gt; 200\%</math> GGN</li> <li>• hemoglobina <math>&lt; DGN</math></li> <li>• wynik skali CES-D (<i>Centre for Epidemiological Studies Depression scale</i>) <math>\geq 20</math></li> <li>• poważne zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie</li> <li>• stosowanie innego leku będącego w fazie badań w okresie 2 poprzednich miesięcy</li> <li>• fototerapia UVB, PUVA lub radioterapia promieniami X, kortykosteroidy systemowe, retinoidy lub immunosupresanty w okresie poprzednich 4 tygodni</li> <li>• leki wykazujące interakcje (<i>drug-drug interactions</i>), tj. azole systemowe, erytromycyna lub klarytromycyna, simwastatyna lub dziurawiec, w okresie poprzednich 2 tygodni</li> <li>• stosowanie retinoidów (doustnie lub miejscowo do rąk) lub suplementy witaminowe zawierające <math>&gt; 2000</math> IU witaminy A</li> <li>• znana nadwrażliwość na retinoidy lub jakiegokolwiek składnik badanego leku lub rozpoznany niedobór odporności</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><i>HANDEL</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki przewlekły wyprysk rąk (<i>severe CHE</i>, wg skali PGA), utrzymujący się <math>\geq 6</math> miesięcy, oporny na wcześniejszą miejscową terapię steroidami, z niezadowalającymi wynikami leczenia w wywiadzie</li> <li>wiek 18-75 lat</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji lub powstrzymać się od stosunków seksualnych</li> <li>dotychczas, podczas 16-tygodniowej fazy wstępnej (<i>run-in</i>) po <math>\geq 2</math> tygodniach leczenia bardzo silnym miejscowym kortykosteroidem lub w jakimkolwiek późniejszym okresie fazy wstępnej w trakcie otrzymywania najsilniejszego miejscowego kortykosteroidu, zaawansowanie choroby musiało zostać ocenione jako ciężkie zgodnie ze skalą PGA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>właściwa kontrola objawów za pomocą standardowego miejscowego leczenia kortykosteroidami lub terapią niemedyką, z ich nawrotem po zaprzestaniu tego leczenia</li> <li>znany lub klinicznie istotny alergiczny wyprysk kontaktowy i niepowodzenie racjonalnych prób unikania alergenów</li> <li>zmiany łuszczycowe, atopowe zapalenie skóry wymagające leczenia, ostre epizody wyprysku potnicowego (<i>pompholyx/dyshydrosis</i>) lub kontaktowego zapalenia skóry czy aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zakażenie rąk</li> <li>choroby metaboliczne kości, choroby dotyczące kości oraz choroby stosujące leki mogące mieć wpływ na układ kostny</li> <li>poważne aktywne zaburzenie psychiczne i/lub wynik <math>\geq 1</math> w pytaniu 9. lub ogólna punktacja <math>\geq 15</math> w skali PHQ-9</li> <li>utrata słuchu lub zaburzenia otologiczne lub równowagi w wywiadzie, uznane za istotne medycznie</li> </ul>
<p><i>Ruzicka 2004</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki lub umiarkowany przewlekły wyprysk rąk trwający (<i>severe or moderate CHE</i>, wg skali PGA) <math>\geq 3</math> miesiące, oporny na standardową terapię, co definiowano jako brak odpowiedzi lub odpowiedź przejściowa na co najmniej 4 tygodnie leczenia miejscowymi kortykosteroidami lub nietolerancja takiej terapii</li> <li>wiek 18-70 lat</li> <li>do badania włączano pacjentów ze wszystkimi rodzajami wyprysku rąk, w tym hiperkeratotycznym, potnicowym lub zapaleniem koniuszków palca; zajęcie stóp nie było oceniane i wymagane</li> <li>wymagano wykluczenia innych diagnoz, w tym zakaźnych dermatoz lub łuszczycy dłoni</li> <li>włączano mężczyzn lub kobiety po menopauzie bądź poddane chirurgicznemu zabiegowi sterylizacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aktywne atopowe zapalenie skóry lub pewna łuszczycza nie ograniczona do rąk, wymagające leczenia w momencie włączania do badania</li> <li>nieprawidłowości w czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT i/lub AST <math>&gt; 150\%</math> GGN</li> <li>trójglicydemia (<math>&gt; 250\%</math> GGN)</li> <li>cholesterolemia (<math>&gt; 150\%</math> GGN)</li> </ul> </li> <li>choroby psychiczne w wywiadzie</li> <li>aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zakażenie rąk</li> <li>istotnie klinicznie alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, przy braku możliwości unikania kontaktu z alergenem</li> <li>inna choroba skóry, która mogłaby zakłócić prowadzenie badania</li> <li>stosowanie leków będących w fazie badań w okresie 2 poprzednich miesięcy</li> <li>fototerapia (UVB, PUVA lub radioterapia) lub użycie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, retinoidów lub leków immunosupresyjnych w okresie 4 tygodni przed włączeniem</li> <li>stosowanie ogólnoustrojowych: ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny lub kларыtromycyny w okresie 2 wcześniejszych tygodni</li> <li>jednoczesne stosowanie retinoidów (miejscowych lub doustnych) lub suplementy witaminowe zawierające witaminę A (retinol)</li> <li>rozpoznana nadwrażliwość na retinoidy lub inny składnik ocenianych leków lub rozpoznany niedobór odporności</li> </ul>

### 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W odnalezionych badaniach uwzględniono 498 pacjentów stosujących alitretynoinę w dawce 10 mg, 707 chorych, którym podawano ten lek w dawce 30 mg oraz 581 pacjentów otrzymujących placebo.

Szczegółową wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną pacjentów włączonych do analizowanych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.

Charakterystyka wyjściowa	BACH			HANDEL		Ruzicka 2004 <sup>^</sup>		
	ALI 10 mg (N = 418)	ALI 30 mg (N = 409)	PBO (N = 205)	ALI 30 mg (N = 298)	PBO (N = 298)	ALI 10 mg (N = 80)	PBO (N = 78)	
Średni wiek (SD) [lata]	47 (13)	48 (13)	48 (12)	47,1 (12,6)	47,5 (13,0)	48,7 (bd.)	48,7 (bd.)	
Liczba mężczyzn (%)	238 (57%)	223 (55%)	121 (59%)	165 (55,4%)	149 (50,0%)	56 (70%*)	56 (72%*)	
Rasa biała (%)	402 (96%)	398 (97%)	203 (99%)	263 (88,3%)	238 (79,9%)	bd.	bd.	
Ocena ciężkości choroby wg PGA (%)	ciężka	418 (100%)	408 (99%)	205 (100%)	298 (100%)	298 (100%)	28 (35%*)	27 (35%*)
	umiarkowana	0 (0%)	1 (0,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	52 (65%*)	51 (65%*)
Typ hiperkeratocyczny CHE	362 (87%)	349 (85%)	170 (83%)	bd.	bd.	66 (83%)	64 (82%)	
Średni wynik zmodyfikowanej skali TLSS (SD) [pkt]	15,0 (2,6)	14,9 (2,6)	15,0 (2,4)	14,3 (2,61)	14,7 (2,67)	bd.	bd.	
Rozległość zmian skórnych <sup>#</sup> , średnia (SD)	47 (20)	48 (20)	51 (22)	41,42 (21,345)	40,43 (19,797)	bd.	bd.	
Odpowiedź na poprzednią terapię miejscową kortykosteroidami, n (%)	brak odpowiedzi:	181 (43%)	197 (48%)	81 (40%)	bd.	bd.	19 (24%)	13 (17%)
	odpowiedź przejściowa	222 (53%)	199 (49%)	121 (59%)	bd.	bd.	61 (76%)	66 (85%)
	brak tolerancji:	5 (1%)	12 (3%)	2 (1%)	bd.	bd.	3 (4%)	2 (3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> z uwagi na brak odrębnych danych w podgrupie pacjentów z ciężką postacią choroby przedstawiono dane dla całej populacji w opisanych grupach leczenia (w badaniu stosowano także dawki 20 i 40 mg, ale z uwagi na to, że nie są one uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie przedstawiono ich w analizie);

<sup>#</sup> oceniana przez lekarza jako procentowe zajęcie najbardziej zmienionej chorobowo ręki, po najbardziej zmienionej chorobowo stronie (wnętrze dłoni lub jej grzbiet);

PGA – Physician's Global Assessment; TLSS – Total Lesion Symptom Score.

We wszystkich analizowanych badaniach podkreślono, że grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wyjściowych charakterystyk demograficzno-klinicznych. Średni wiek chorych włączonych do poszczególnych grup badań mieścił się w zakresie 47-49 lat. Większy odsetek analizowanych pacjentów stanowili mężczyźni (od 55% do 72%, jedynie w grupie placebo próby HANDEL odsetek pacjentów płci męskiej wynosił 50%). W próbach BACH i HANDEL prawie wszyscy (z wyjątkiem jedne-

go chorego w grupie alitretynoiny w dawce 30 mg w badaniu *BACH*) mieli stwierdzony ciężki stan choroby. Z kolei większość (65%) pacjentów z badania *Ruzicka 2004* charakteryzował umiarkowany stopień ciężkości schorzenia. W badaniach *BACH* i *HANDEL* średni wynik zmodyfikowanej skali TLSS mieścił się w zakresie 14,3-15,0 punktów, a rozległość zmian skórnych w zakresie 40,43-51 punktów, w zależności od grupy. W próbach *BACH* i *Ruzicka 2004* podano, że najczęściej oporność na wcześniejszą miejscową terapię kortykosteroidami wyrażała się w postaci odpowiedzi przejściowej (49-85%, w zależności od grupy badania). U chorych z próby *BACH*, która uwzględniała pacjentów tylko z ciężką postacią choroby, przeważała postać hiperkeratotywna wyprysku rąk (83-87% w zależności od grupy).

### 1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We włączonych badaniach interwencję stanowiła alitretynoina w dawce 10 (próby *BACH* i *Ruzicka 2004*) lub 30 mg (badania *BACH* i *HANDEL*), którą porównywano z placebo. Lek podawano doustnie, raz dziennie i – jak zdefiniowano w próbach *BACH* i *Ruzicka 2004* – po śniadaniu. Terapię stosowano przez 12 lub 24 tygodni – było to zależne od uzyskiwanej odpowiedzi, tylko w próbie *Ruzicka 2004* leczenie prowadzono przez krótszy z wymienionych okresów (co było niezgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego analizowanego leku, gdzie podano, że w przypadku nie osiągnięcia zupełnego lub prawie zupełnego braku zmian chorobowych w 12. tygodniu, możliwa jest kontynuacja leczenia do 24. tygodnia). W badaniach *BACH* i *Ruzicka 2004* podano także, że pacjenci otrzymywali dodatkowo emolienty, które stosowano tak często, jak to było konieczne. W próbach tych podkreślono także, że redukcje dawki alitretynoiny nie były dozwolone, podobnie jak wiele innych terapii towarzyszących.

Szczegółowe informacje o stosowanych w badaniach terapiach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.

Badanie	Interwencja	Kontrola
<i>BACH</i>	alitretynoina w dawce 10 lub 30 mg, doustnie, podawana raz dziennie po śniadaniu do 24 tygodni; redukcje dawki nie były dozwolone, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dopuszczano przerwanie leczenia	placebo, doustnie, podawane raz dziennie po śniadaniu do 24 tygodni
	chorzy, u których stwierdzono całkowite ustąpienie lub prawie całkowite ustąpienie zmian wg skali PGA po 12 tygodniach kończyli leczenie*, pozostali kontynuowali je do 24 tygodnia	chorzy otrzymywali także emolienty w postaci kremów, stosowane tak często, jak to było konieczne
	chorzy otrzymywali także emolienty w postaci kre-	

Badanie	Interwencja	Kontrola
	mów, stosowane tak często, jak to było konieczne	
	<p><b>leczenie zabronione:</b> miejscowe lub ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub inne retinoidy bądź inne miejscowe lub ogólnoustrojowe leczenie antywypryskowe, fototerapia (UVB, PUVA, oraz promienie rentgenowskie), terapia immunosupresyjna lub leki cytostatyczne, suplementacja witaminą A (retinol), tetracykliny, itrakonazol, ketokonazol, klarytromycyna i erytromycyna</p>	
<p><i>HANDEL</i></p>	<p><b>alitretynoina</b> w dawce 30 mg, podawana raz dziennie do 24 tygodnia</p> <p>chorzy, u których po 12 tygodniach leczenia nadal występował ciężki przewlekły wyprysk rąk, byli wycofani z badania</p>	<p><b>placebo</b>, podawane raz dziennie do 24 tygodnia</p>
<p><i>Ruzicka 2004</i></p>	<p><b>alitretynoina</b> w dawce 10 mg<sup>^</sup>, doustnie, podawana raz dziennie po śniadaniu przez 12 tygodni; redukcje dawki nie były dozwolone; dodatkowo chorzy otrzymywali emolienty (maść do rąk Bepanthol) tak często, jak to było konieczne</p> <p><b>leczenie zabronione:</b> miejscowe lub ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub inne retinoidy bądź inne miejscowe lub ogólnoustrojowe leczenie antywypryskowe, fototerapia (UVB, PUVA, oraz promienie rentgenowskie), terapia immunosupresyjna lub leki cytostatyczne, suplementacja witaminą A (retinol), tetracykliny, itrakonazol, klarytromycyna, ogólnoustrojowy ketokonazol i erytromycyna</p>	<p><b>placebo</b>, doustnie, podawane raz dziennie po śniadaniu przez 12 tygodni; dodatkowo chorzy otrzymywali emolienty (maść Bepanthol) tak często, jak to było konieczne</p>

\* poddani obserwacji do 24. tygodnia – w tym czasie oceniano nawrót choroby (definiowany jako wynik  $\geq 75\%$  wyjściowej punktacji wg mTLSS) i nie było dozwolone stosowanie żadnych innych leków przeciwko przewlekłemu wypryskowi rąk;

<sup>^</sup> w badaniu stosowano także dawki 20 i 40 mg, ale z uwagi na to, że nie są one zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie opisano ich w analizie.

#### 1.5.4. Skuteczność kliniczna

We wszystkich analizowanych badaniach ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. W badaniach *BACH* i *Ruzicka 2004* populacja ta oznaczała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, w próbie *HANDEL* sprecyzowano, że byli to pacjenci poddano randomizacji, którym rozdysponowano przypisane leki. Dodatkowo autorzy tego badania podali, że 89 pacjentów zostało poddanych randomizacji bez udziału w fazie wstępnej (*run-in*) – ale wyniki analizy ograniczonej do chorych z potwierdzoną ciężką chorobą w ramach tej fazy były podobne do rezultatów z populacji ogólnej badania. Z badania *Ruzicka 2004* w poniższej analizie zamieszczono jedynie wynik dotyczący odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie wg PGA, ponieważ tylko dla tego punktu końcowego przedstawiono wyniki w podgrupie pacjentów z ciężką postacią choroby, których uwzględniono wyjściowo w próbach *BACH* i *HANDEL*.

Pogrubioną czcionką w prezentowanych tabelach wyróżniono wyniki znamienne statystycznie. W ocenie poszczególnych kategorii zmian odpowiedzi wg PGA i PaGA graficznie zaprezentowano wyniki metaanaliz istotnych statystycznie. Dla badania *BACH* odnaleziono *Clinical Study Report BAP00089*, z którego w niniejszym rozdziale zaprezentowano informacje przedstawione w innych badaniach, a nie zawarte w publikacji głównej oraz takie, które wykorzystywano w części ekonomicznej oceny leku.

##### 1.5.4.1. Ocena zmian chorobowych wg skali PGA

Odsetek pacjentów z poszczególnymi kategoriami zmian chorobowych według całościowej oceny przeprowadzanej przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*) w momencie zakończenia terapii (EOT, a ang. *end of treatment*) przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach. W skali tej wyróżniono 5 kategorii: zupełne ustąpienie zmian, prawie zupełnie ustąpienie zmian, zmiany łagodne, zmiany umiarkowane lub zmiany chorobowe w stopniu ciężkim. Należy zaznaczyć, że w próbie *Ruzicka 2004* okres obserwacji dla jednego możliwego do oceny punktu końcowego w populacji pacjentów z ciężkim CHE (zupełne lub prawie zupełnie ustąpienie zmian) był krótszy (12 tygodni lub ostatnia dostępna ocena dla pacjentów przerywających próbę wcześniej) w porównaniu do dwóch pozostałych prób (12 lub 24 tydzień w próbie *BACH* i 24 tydzień lub ostatnia dostępna ocena dla pacjentów przerywających próbę wcześniej w badaniu *HANDEL*). Szczegółowe dane pozyskane z badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami oceny zmian chorobowych wg skali PGA; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania BACH, HANDEL i Ruzicka 2004.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	115 (27,5%)	205	34 (16,6%)	<b>1,66 (1,18; 2,34)</b> NNT = 10 (6; 24) p = 0,0040; p = 0,004^	<b>0,11 (0,04; 0,18)</b> p = 0,0013
Ruzicka 2004	28	8 (29%)	27	4 (15%)	1,93 (0,66; 5,67) p = 0,2322	0,14 (-0,08; 0,35) p = 0,2085
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	195 (47,7%)	205	34 (16,6%)	<b>2,87 (2,08; 3,97)</b> NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001; p < 0,001^	<b>0,31 (0,24; 0,38)</b> p < 0,0001
HANDEL	298	118 (39,6%*)	298	44 (14,8%*)	<b>2,68 (1,97; 3,64)</b> NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001; OR = 3,78, p < 0,001^	<b>0,25 (0,18; 0,32)</b> p < 0,0001
<b>Zupełne ustąpienie zmian</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	39* (9,3%)	205	6* (2,9%)	<b>3,19 (1,37; 7,41)</b> NNT = 16 (10; 36) p = 0,0070	<b>0,06 (0,03; 0,10)</b> p = 0,0005
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	90* (22,0%)	205	6* (2,9%)	<b>7,52 (3,35; 16,89)</b> NNT = 6 (5; 7) p < 0,0001	<b>0,19 (0,14; 0,24)</b> p < 0,0001
HANDEL	298	58* (19,5%)	298	14* (4,7%)	<b>4,14 (2,36; 7,26)</b> NNT = 7 (6; 11) p < 0,0001	<b>0,15 (0,10; 0,20)</b> p < 0,0001
<b>Prawie zupełne ustąpienie zmian</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	76* (18,2%)	205	28* (13,7%)	1,33 (0,89; 1,99) p = 0,1608	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1383
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	105* (25,7%)	205	28* (13,7%)	<b>1,88 (1,28; 2,75)</b> NNT = 9 (6; 18) p = 0,0012	<b>0,12 (0,06; 0,18)</b> p = 0,0002
HANDEL	298	60* (20,1%)	298	30* (10,1%)	<b>2,00 (1,33; 3,01)</b> NNT = 10 (7; 23) p = 0,0009	<b>0,10 (0,04; 0,16)</b> p = 0,0005

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian lub zmiany łagodne</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i>	418	207 (49,5%)	205	74 (36,1%)	<b>1,37 (1,12; 1,69)</b> NNT = 8 (5; 19) p = 0,0027; p < 0,01^	<b>0,13 (0,05; 0,22)</b> p = 0,0012
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i>	409	254 (62,1%)	205	74 (36,1%)	<b>1,72 (1,41; 2,10)</b> NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001; p < 0,001^	<b>0,26 (0,18; 0,34)</b> p < 0,0001
<i>HANDEL</i>	298	163 (54,7%*)	298	88 (29,5%*)	<b>1,85 (1,51; 2,27)</b> NNT = 4 (4; 6) p < 0,0001	<b>0,25 (0,18; 0,33)</b> p < 0,0001
<b>Zmiany łagodne</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH^^</i>	418	92 (22,0%)	205	40 (19,5%)	1,13 (0,81; 1,57) p = 0,4764	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4666
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH^^</i>	409	59 (14,4%)	205	40 (19,5%)	0,74 (0,51; 1,06) p = 0,1045	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1196
<i>HANDEL</i>	298	45* (15,1%)	298	44* (14,8%)	1,02 (0,70; 1,50) p = 0,9085	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9085
<b>Zmiany umiarkowane</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH^^</i>	418	125 (29,9%)	205	62 (30,2%)	0,99 (0,77; 1,28) p = 0,9307	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9308
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH^^</i>	409	88 (21,5%)	205	62 (30,2%)	<b>0,71 (0,54; 0,94)</b> NNT = 12 (7; 78) p = 0,0165	<b>-0,09 (-0,16; -0,01)</b> p = 0,0215
<i>HANDEL</i>	298	56* (18,8%)	298	69* (23,2%)	0,81 (0,59; 1,11) p = 0,1923	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1902
<b>Zmiany ciężkie</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH^^</i>	418	79 (18,9%)	205	68 (33,2%)	<b>0,57 (0,43; 0,75)</b> NNT = 8 (5; 15) p < 0,0001	<b>-0,14 (-0,22; -0,07)</b> p = 0,0002
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH^^</i>	409	66 (16,1%)	205	68 (33,2%)	<b>0,49 (0,36; 0,65)</b> NNT = 6 (5; 11)	<b>-0,17 (-0,24; -0,10)</b> p < 0,0001



Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
					<b>p &lt; 0,0001</b>	
<i>HANDEL</i>	298	79* (26,5%)	298	141* (47,3%)	<b>0,56 (0,45; 0,70)</b> <b>NNT = 5 (4; 8)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,21 (-0,28; -0,13)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ informacje przedstawione w badaniu; w próbie podano także, że odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie podczas całego badania wynosił 47,7% w grupie alitretynoiny w dawce 30 mg i 20,5% w grupie placebo;

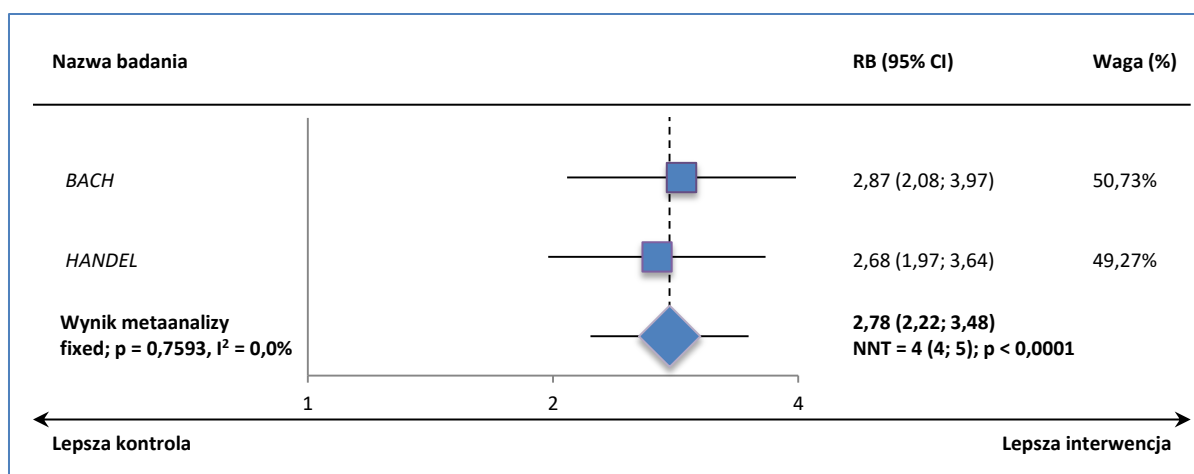
^^ dane z *Clinical Study Report BAP00089*; w publikacji zaznaczono, że danych nie posiadało 7, 1 i 1 chorych odpowiednio z grup ALI 10 mg, ALI 30 mg i PBO.

### Zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian

Częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie była istotnie większa dla obu analizowanych dawek alitretynoiny w badaniu *BACH* – dla dawki 10 mg odsetek ten wyniósł 27,5%, dla dawki 30 mg 47,7%, zaś w grupie placebo 16,6%. W próbie *HANDEL* różnice w częstości chorych z odpowiedzią na leczenia także były istotnie większe na korzyść alitretynoiny, 39,6% vs 14,8%. Brak znamienych różnic stwierdzono jedynie w badaniu *Ruzicka 2004*, co może wynikać z niedużej liczebności analizowanych w tej próbie grup.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że dla większej dawki alitretynoiny prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie według PGA było istotnie, prawie 3-krotnie większe niż w przypadku placebo, RB = 2,78 (95% CI: 2,22; 3,48), NNT = 4 (95% CI: 4; 5), p < 0,0001. Metaanaliza dla mniejszej dawki dała podobne wyniki, lecz z uwagi na krótszy okres terapii oraz mniejszą liczebność populacji w próbie *Ruzicka 2004* w porównaniu do badania *BACH* zrezygnowano z przedstawiania tych obliczeń w raporcie.

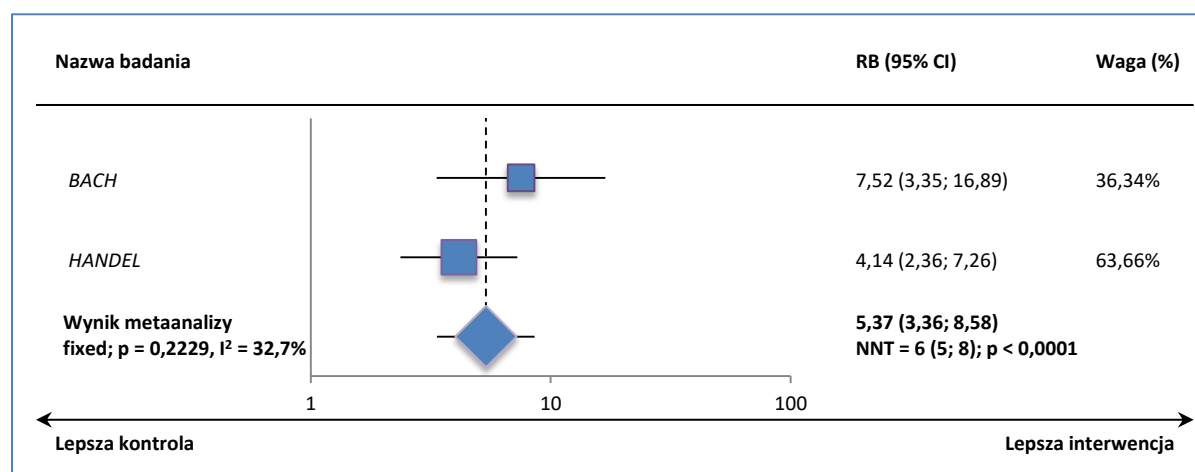
Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania *BACH* i *HANDEL*.



### Zupełne ustąpienie zmian

We wszystkich analizowanych porównaniach włączonych badań stwierdzono istotnie większy odsetek pacjentów z całkowitym brakiem zmian chorobowych wg PGA w grupach alitretynoiny w porównaniu do placebo. Prawdopodobieństwo osiągnięcia takiej oceny wg PGA było ponad 3-krotnie większe dla dawki alitretynoiny 10 mg w odniesieniu do placebo,  $RB = 3,19$  (95% CI: 1,37; 7,41),  $NNT = 16$  (95% CI: 10; 36),  $p = 0,0070$ . Metaanaliza przeprowadzona dla większej dawki leku dowiodła, że prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia zmian chorobowych podczas stosowania alitretynoiny w dawce 30 mg jest ponad 5-krotnie większe w odniesieniu do placebo,  $RB = 5,37$  (95% CI: 3,36; 8,58),  $NNT = 6$  (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$ .

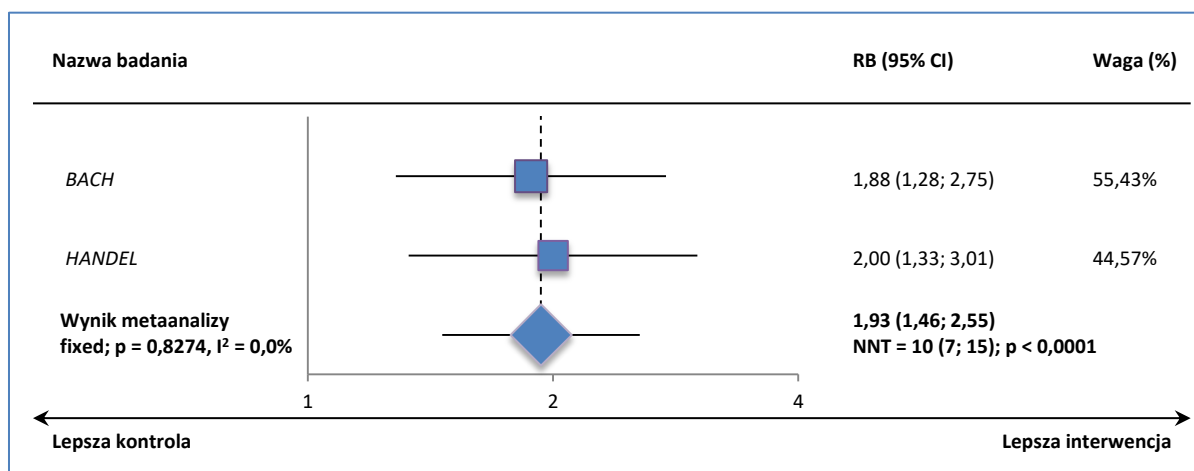
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.



### Prawie zupełne ustąpienie zmian

W przypadku porównania mniejszej dawki alitretynoiny z placebo odsetki chorych, u których stwierdzono niewielkie zmiany chorobowe wg PGA były porównywalne, odpowiednio 18,2% vs 13,7%. Z kolei zestawienie większej dawki analizowanego leku z placebo wskazało, że częstość uzyskania takiej oceny wg PGA jest blisko dwukrotnie większa dla alitretynoiny w obu analizowanych badaniach. Potwierdziło to również ryzyko względne uzyskane w wyniku metaanalizy:  $RB = 1,93$  (95% CI: 1,46; 2,55),  $NNT = 10$  (95% CI: 7; 15),  $p < 0,0001$ , które graficznie zaprezentowano poniżej.

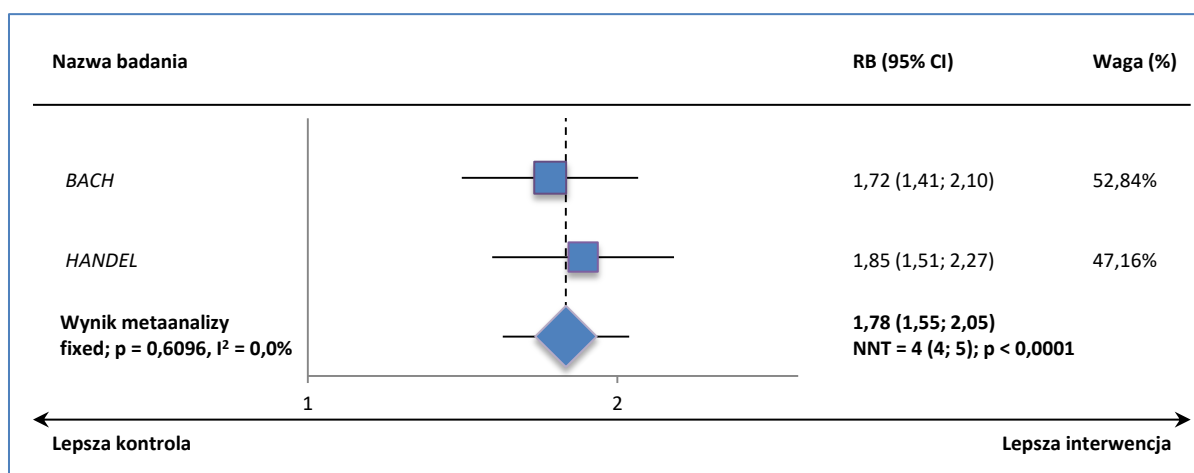
Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### Zupełne, prawie zupełne ustąpienie zmian lub zmiany łagodne

Odsetki pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej łagodny stopień choroby mieścił się w zakresie 49,5-62,1% dla alitretynoiny oraz 29,5-36,1% dla placebo. Dane z badania BACH wskazują, że prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi częściowej było istotnie większe dla dawki 10 mg alitretynoiny w odniesieniu do placebo, RB = 1,37 (95% CI: 1,12; 1,69), NNT = 8 (95% CI: 5; 19),  $p = 0,0027$ . Z kolei metaanaliza danych z obu prób wykazała, że chorzy stosujący alitretynoinę w dawce 30 mg uzyskują taki rodzaj odpowiedzi na leczenie blisko 2-krotnie częściej niż pacjenci z grupy placebo, RB = 1,78 (95% CI: 1,55; 2,05), NNT = 4 (95% CI: 4; 5),  $p < 0,0001$ .

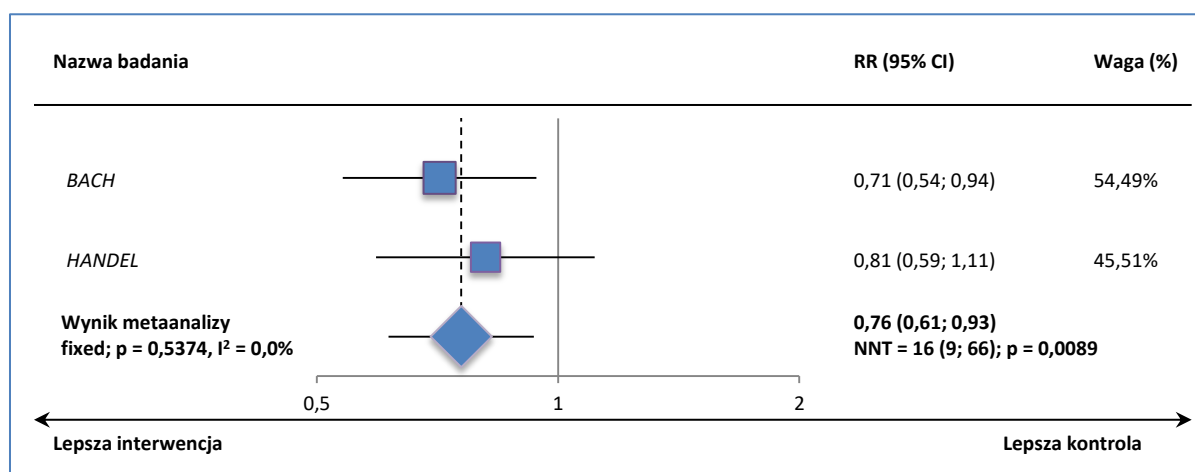
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zupełnego, prawie zupełnego ustąpienia zmian lub łagodnych zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.



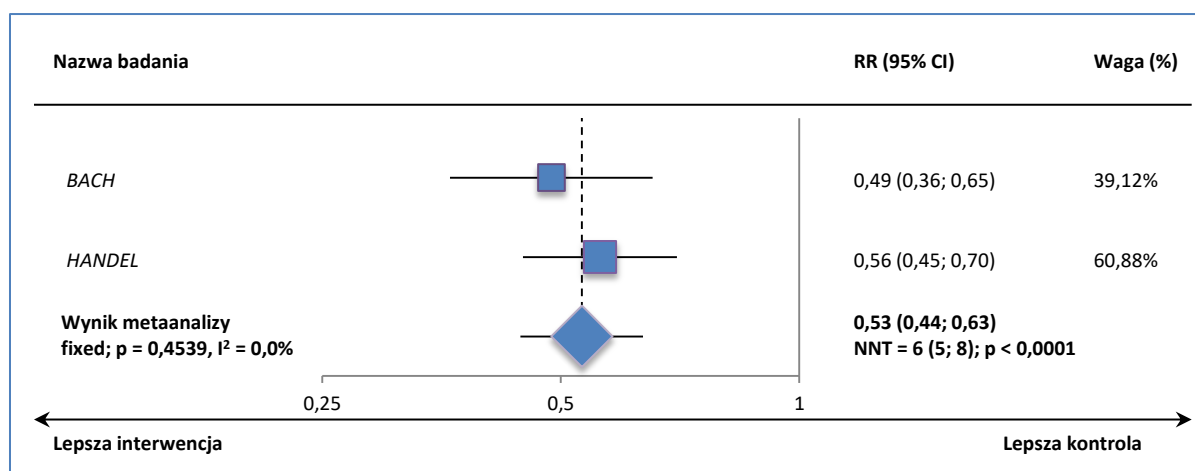
### Inne kategorie zmian chorobowych

Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że znamiennej statystycznie wynik odnotowano w przypadku oceny zmian chorobowych jako umiarkowanych lub ciężkich – uzyskało je nieco mniej niż 25% i połowa pacjentów leczonych alitretynoina w dawce 30 mg w porównaniu do chorych z grupy placebo, odpowiednio RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,93), NNT = 16 (95% CI: 9; 66),  $p < 0,0089$  i RR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,63), NNT = 6 (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$ . Istotnie rzadziej zmiany w stopniu ciężkim stwierdzano także podczas terapii alitretynoina w mniejszej dawce w próbie BACH, RR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,85), NNT = 8 (95% CI: 5; 15),  $p < 0,0001$ . Istotne wyniki wykonanych metaanaliz zaprezentowano graficznie poniżej.

Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia umiarkowanych zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.



Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.



### 1.5.4.1.1. Ocena zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych próby BACH

Dodatkowo z *Clinical Study Report BAPO0089* do próby BACH przedstawiono informacje o ocenie zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych. Dane te zamieszczono z uwagi na wykorzystanie ich w części ekonomicznej analizy leku, jednak nie przeprowadzono dla nich oceny statystycznej, którą wykonano tylko dla wartości podanych w głównej publikacji.

Tabela 13. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami oceny zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych próby BACH; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie BACH.

Kategoria oceny wg PGA	Okres obserwacji					
	tydzień 4	tydzień 8	tydzień 12	tydzień 16	tydzień 20	tydzień 24
<b>ALI 10 mg (N = 418)</b>						
zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian	8 (1,9%)	29 (6,9%)	47 (11,2%)	69 (16,5%)	90 (21,5%)	115 (27,5%)
zupełne ustąpienie zmian	0 (0%)	2 (0,5%)	16 (3,8%)	17 (4,1%)	23 (5,5%)	39 (9,3%)
prawie zupełne ustąpienie zmian	8 (1,9%)	27 (6,5%)	31 (7,4%)	52 (12,4%)	67 (16,0%)	76 (18,2%)
zmiany łagodne, umiarkowane lub ciężkie bądź brak danych	410 (98,1%)	389 (93,1%)	371 (88,8%)	349 (83,5%)	328 (78,5%)	303 (72,5%)
zmiany łagodne	34 (8,1%)	77 (18,4%)	108 (25,8%)	103 (24,6%)	109 (26,1%)	92 (22,0%)
zmiany umiarkowane	144 (34,4%)	159 (38,0%)	154 (36,8%)	154 (36,8%)	137 (32,8%)	125 (29,9%)
zmiany ciężkie	221 (52,9%)	145 (34,7%)	102 (24,4%)	85 (20,3%)	75 (17,9%)	79 (18,9%)
brak danych	11	8	7	7	7	7
<b>ALI 30 mg (N = 409)</b>						
zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian	29 (7,1%)	96 (23,5%)	114 (27,9%)	138 (33,7%)	166 (40,6%)	195 (47,7%)
zupełne ustąpienie zmian	1 (0,2%)	24 (5,9%)	54 (13,2%)	70 (17,1%)	77 (18,8%)	90 (22,0%)
prawie zupełne ustąpienie zmian	28 (6,8%)	72 (17,6%)	60 (14,7%)	68 (16,6%)	89 (21,8%)	105 (25,7%)
zmiany łagodne, umiarkowane lub ciężkie bądź brak danych	380 (92,9%)	313 (76,5%)	295 (72,1%)	271 (66,3%)	243 (59,4%)	214 (52,3%)
zmiany łagodne	65 (15,9%)	83 (20,3%)	95 (23,2%)	99 (24,2%)	78 (19,1%)	59 (14,4%)

Kategoria oceny wg PGA	Okres obserwacji					
	tydzień 4	tydzień 8	tydzień 12	tydzień 16	tydzień 20	tydzień 24
	n (%)					
zmiany umiarkowane	151 (36,9%)	140 (34,2%)	116 (28,4%)	100 (24,4%)	94 (23,0%)	88 (21,5%)
zmiany ciężkie	159 (38,9%)	87 (21,3%)	82 (20,0%)	70 (17,1%)	69 (16,9%)	66 (16,1%)
brak danych	5	3	2	2	2	1
<b>PBO (N = 205)</b>						
zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian	4 (2,0%)	7 (3,4%)	9 (4,4%)	19 (9,3%)	22 (10,7%)	34 (16,6%)
zupełne ustąpienie zmian	3 (1,5%)	2 (1,0%)	3 (1,5%)	5 (2,4%)	3 (1,5%)	6 (2,9%)
prawie zupełne ustąpienie zmian	1 (0,5%)	5 (2,4%)	6 (2,9%)	14 (6,8%)	19 (9,3%)	28 (13,7%)
zmiany łagodne, umiarkowane lub ciężkie bądź brak danych	201 (98,0%)	198 (96,6%)	196 (95,6%)	186 (90,7%)	183 (89,3%)	171 (83,4%)
zmiany łagodne	11 (5,4%)	30 (14,6%)	46 (22,4%)	41 (20,0%)	50 (24,4%)	40 (19,5%)
zmiany umiarkowane	68 (33,2%)	76 (37,1%)	68 (33,2%)	71 (34,6%)	61 (29,8%)	62 (30,2%)
zmiany ciężkie	118 (57,6%)	91 (44,4%)	81 (39,5%)	73 (35,6%)	71 (34,6%)	68 (33,2%)
brak danych	4	1	1	1	1	1

### 1.5.4.2. Ocena zmian chorobowych wg skali PaGA

Kolejnym punktem końcowym analizowanym w próbach *BACH* i *HANDEL* była ocena zmian chorobowych wg całościowej oceny stanu zdrowia przez pacjenta (PaGA, z ang. *Patient Global Assessment*). W tej ocenie wyróżnia się następujące kategorie: zupełnie lub prawie zupełnie ustąpienie zmian ( $\geq 90\%$  ustąpienie objawów w porównaniu ze stanem wyjściowym), zauważalna poprawa (ustąpienie  $\geq 75\%$  objawów), umiarkowana poprawa (ustąpienie  $\geq 50\%$  objawów), łagodna poprawa (ustąpienie  $\geq 25\%$  objawów), brak zmian i pogorszenie (*Ruzicka 2004*). Liczby i odsetki chorych z poszczególnymi kategoriami takiej oceny zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami oceny zmian chorobowych wg skali PaGA; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania *BACH* i *HANDEL*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Zupełnie lub prawie zupełnie ustąpienie zmian</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i>	418	101 (24%)	205	31 (15%)	1,60 (1,11; 2,30) NNT = 12 (7; 38) p = 0,0121; p < 0,02 <sup>^</sup>	0,09 (0,03; 0,15) p = 0,0056
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i>	409	163 (40%)	205	31 (15%)	2,64 (1,87; 3,72) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001; p < 0,001 <sup>^</sup>	0,25 (0,18; 0,32) p < 0,0001
<i>HANDEL</i> **	298	117 (39,3%), 95% CI: 33,7%; 45,1%	298	41 (13,8%), 95% CI: 10,1%; 18,2%	2,85 (2,08; 3,92) NNT = 4 (4; 6) p < 0,0001; OR = 4,05 (95% CI: 2,71; 6,07), p < 0,001 <sup>^</sup>	0,26 (0,19; 0,32) p < 0,0001
<b>Ogółem nieodpowiadający na leczenie</b>						
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>HANDEL</i> **	298	181 (60,7%)	298	257 (86,2%)	0,70 (0,64; 0,78) NNT = 4 (4; 6) p < 0,0001	-0,26 (-0,32; -0,19) p < 0,0001
<b>Zauważalna poprawa</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i> <sup>^</sup>	418	84 (20,1%)	205	33 (16,1%)	1,25 (0,87; 1,80) p = 0,2353	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2157
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i> <sup>^</sup>	409	79 (19,3%)	205	33 (16,1%)	1,20 (0,83; 1,74) p = 0,3344	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3183

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
HANDEL**	298	45 (15,1%)	298	40 (13,4%)	1,13 (0,76; 1,67) p = 0,5584	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5580
<b>Umiarkowana poprawa</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH^^	418	63 (15,1%)	205	30 (14,6%)	1,03 (0,69; 1,54) p = 0,8856	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,8850
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH^^	409	41 (10,0%)	205	30 (14,6%)	0,69 (0,44; 1,06) p = 0,0919	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1096
HANDEL**	298	23 (7,7%)	298	19 (6,4%)	1,21 (0,67; 2,18) p = 0,5228	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5219
<b>Łagodna poprawa</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH^^	418	59 (14,1%)	205	37 (18,0%)	0,78 (0,54; 1,14) p = 0,1994	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2161
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH^^	409	47 (11,5%)	205	37 (18,0%)	<b>0,64 (0,43; 0,95)</b> <b>NNT = 16 (8; 222)</b> <b>p = 0,0257</b>	<b>-0,07 (-0,13; 0,00)</b> <b>p = 0,0353</b>
HANDEL**	298	27 (9,1%)	298	35 (11,7%)	0,77 (0,48; 1,24) p = 0,2849	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2826
<b>Brak zmian</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH^^	418	57 (13,6%)	205	40 (19,5%)	0,70 (0,48; 1,01) p = 0,0564	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0695
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH^^	409	43 (10,5%)	205	40 (19,5%)	<b>0,54 (0,36; 0,80)</b> <b>NNT = 12 (7; 36)</b> <b>p = 0,0022</b>	<b>-0,09 (-0,15; -0,03)</b> <b>p = 0,0044</b>
HANDEL**	298	34 (11,4%)	298	81 (27,2%)	<b>0,42 (0,29; 0,61)</b> <b>NNT = 7 (5; 11)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>-0,16 (-0,22; -0,10)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<b>Pogorszenie zmian</b>						
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH^^	418	45 (10,8%)	205	30 (14,6%)	0,74 (0,48; 1,13) p = 0,1624	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1817
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH^^	409	28 (6,85)	205	30 (14,6%)	<b>0,47 (0,29; 0,76)</b> <b>NNT = 13 (8; 43)</b> <b>p = 0,0022</b>	<b>-0,08 (-0,13; -0,02)</b> <b>p = 0,0049</b>



Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
HANDEL**	298	27 (9,1%)	298	54 (18,1%)	<b>0,50 (0,32; 0,77)</b> NNT = 12 (7; 28) p = 0,0017	<b>-0,09 (-0,15; -0,04)</b> p = 0,0011

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dla 25 pacjentów z grupy ALI 30 mg i 28 z grupy PBO takie informacje nie były dostępne;

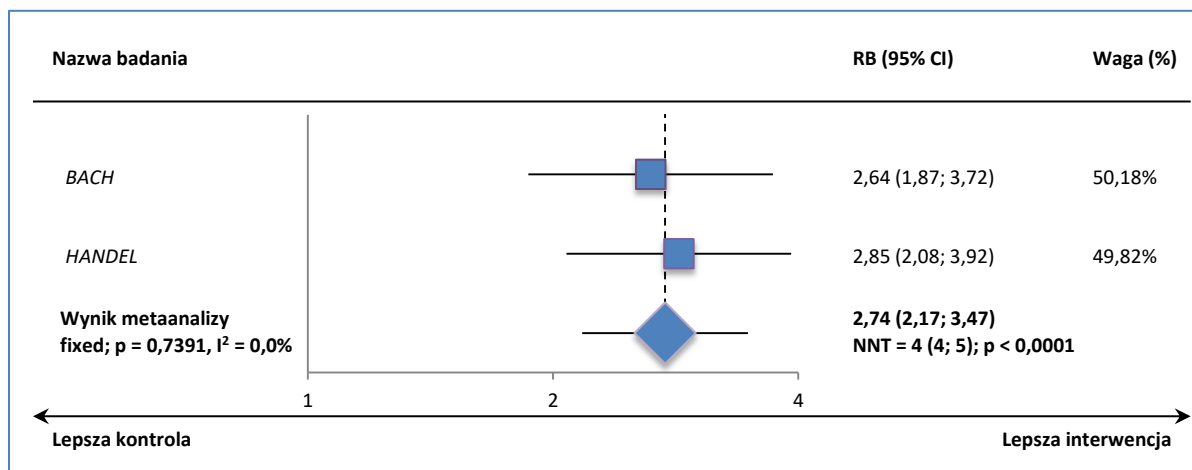
^ informacje przedstawione w badaniu;

^^ dane z *Clinical Study Report BAP00089*; w publikacji zaznaczono, że danych nie posiadało 9, 8 i 4 chorych odpowiednio z grup ALI 10 mg, ALI 30 mg i PBO.

### Zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian

We wszystkich analizowanych porównaniach odsetek chorych uzyskujących zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych wg PaGA był znamienne wyższy podczas stosowania alitretynoiny. Dane z badania *BACH* dowodzą, że dla mniejszej dawki alitretynoiny prawdopodobieństwo to jest o 60% wyższe niż w grupie placebo, RB = 1,60 (95% CI: 1,11; 2,30), NNT = 12 (95% CI: 7; 38), p = 0,0121, z kolei metaanaliza danych z obu prób wskazała, że dla większej dawki leku częstość uzyskiwania tak zdefiniowanej odpowiedzi jest blisko 3-rzy większa, RB = 2,74 (95% CI: 2,17; 3,47), NNT = 4 (95% CI: 4; 5), p < 0,0001.

Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania *BACH* i *HANDEL*.

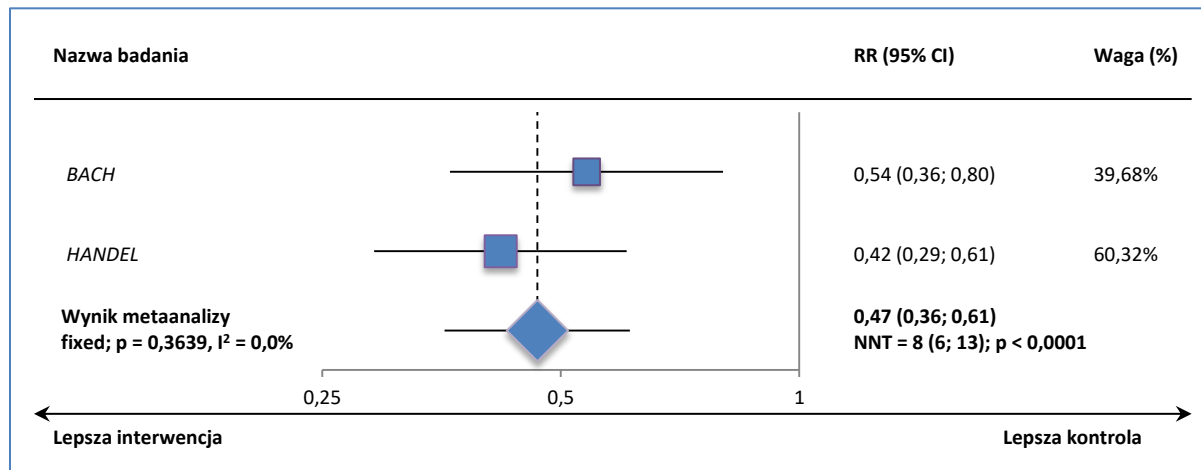


### Inne kategorie zmian chorobowych

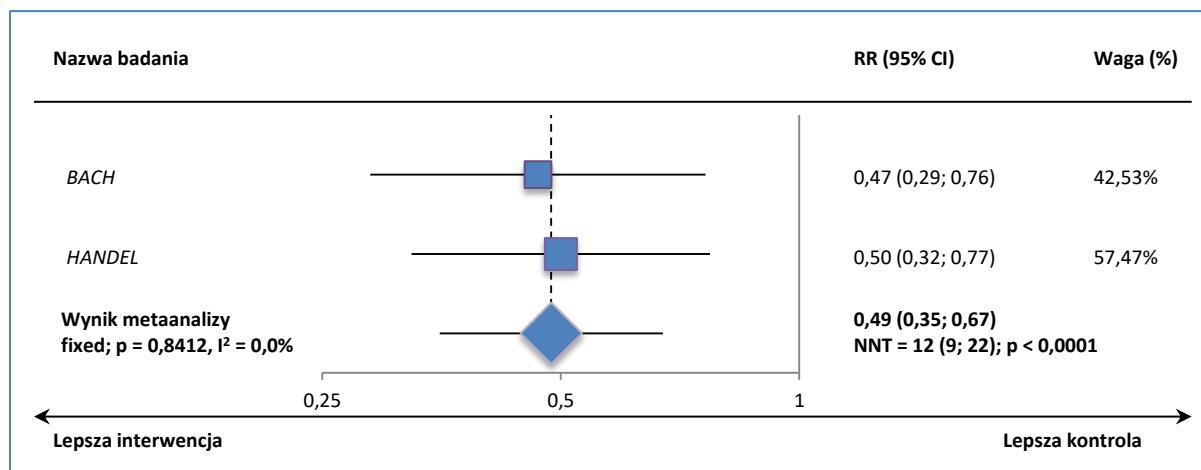
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania zauważalnej poprawy, umiarkowanej poprawy oraz łagodnej poprawy między alitretynoiną w dawce 10 lub 30 mg a placebo (dla mniejszej dawki na podstawie danych z próby *BACH*, dla większej na podstawie metaanalizy informacji z prób *BACH* i *HANDEL*). Odnotowano natomiast, że częstość rozpoznania u pacjentów braku odpowiedzi ogółem była o 30% mniejsza podczas stosowania alitretynoiny w dawce 30 mg

w porównaniu do grupy placebo, RR = 0,70 (95% CI: 0,64; 0,78), NNT = 4 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$ . Z kolei wykonane metaanalizy wykazały, że ryzyko wystąpienia pogorszenia zmian oraz braku zmian w ocenie choroby było o około 50% mniejsze podczas terapii alitretynołą w większej dawce, odpowiednio RR = 0,47 (95% CI: 0,36; 0,61), NNT = 8 (95% CI: 6; 13),  $p < 0,0001$  i RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,67), NNT = 12 (95% CI: 9; 22),  $p < 0,0001$ .

Wykres 10. Metaanaliza ryzyka uzyskania braku zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.



Wykres 11. Metaanaliza ryzyka uzyskania pogorszenia zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.



#### 1.5.4.3. Zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych

W analizowanej próbie przedstawiono również ocenę zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS, z ang. *modified total lesion symptom score*). Skala ocenia w 4 stopniach (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie) następujące zmiany: rumień, łuszczenie, licheni-

zacja/hiperkeratoza, pęcherze, obrzęk, pęknięcia i świąd/ból (*Ruzicka 2008*). Dane pozyskane z badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zmiana skali mTLSS; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.

Badanie	N	Zmiana skali mTLSS [%]		MD (95% CI)*	p
		Interwencja	Kontrola		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>					
<i>BACH**</i>	411	średnia: -50,79% SD: 36,125 mediana: -56,25%	204 średnia: -37,30% SD: 37,653 mediana: -38,68%	<b>MD = -13,49</b> <b>(-19,64; -7,34)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p</b> <b>&lt; 0,001<sup>^</sup></b>
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>					
<i>BACH**</i>	408	średnia: -60,80% SD: 38,575 mediana: -75,00%	204 średnia: -37,30% SD: 37,653 mediana: -38,68%	<b>MD = -23,50</b> <b>(-29,93;</b> <b>-17,07)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>p</b> <b>&lt; 0,001<sup>^</sup></b>
<i>HANDEL</i>	298	średnia: -53,99% SD: 40,16 95% CI: -58,56; -49,41	298 średnia: -29,86% SD: 37,83 95% CI: -34,17; -25,55	<b>MD = -24,13</b> <b>(-30,39,</b> <b>-17,87)</b> <b>p &lt; 0,0001</b> różnica w średnich: <b>-24,13</b> <b>(-30,40;</b> <b>-17,85)<sup>^</sup></b>	<b>p</b> <b>&lt; 0,001<sup>^</sup></b>

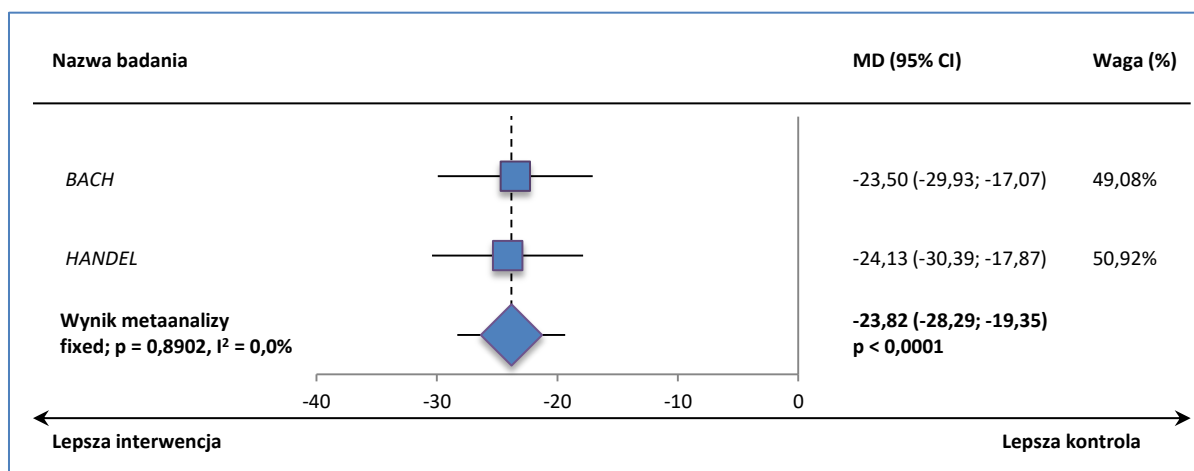
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z *Clinical Study Report BAP00089*;

<sup>^</sup> informacje przedstawione w badaniu.

W badaniu *BACH*, zarówno w grupach alitretynoiny (10 lub 30 mg), jak i placebo odnotowano zmniejszenie całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS, odpowiednio o 56%, 75% i 39%. Podobnie redukcję taką odnotowano w próbie *HANDEL* – u pacjentów stosujących alitretynoinę o ok. 54%, a chorych z grupy placebo o ok. 30%. W obu próbach redukcje obserwowane w grupach alitretynoiny były istotnie większe niż te z grupy placebo. Wynik metaanalizy danych dla prób *BACH* i *HANDEL* potwierdził te obserwacje – alitretynoina w dawce 30 mg charakteryzowała się większą redukcją ocenianego wskaźnika niż ta obserwowana w grupie PBO, WMD = -23,82 (95% CI: -28,29; -19,35) p.p., p < 0,0001.

Wykres 12. Średnia ważona różnica zmian oceny zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS); alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.



#### 1.5.4.4. Rozległość zmian chorobowych

Zarówno w badaniu BACH, jak i HANDEL przedstawiono dane na temat oceny rozległości zmian chorobowych (ang. *extent of disease*), którą w pierwszej próbie zdefiniowano jako oceniony przez badacza ogólny procent zajęcia zmianami chorobowymi najbardziej dotkniętej strony (grzbietowej lub dłoniowej) z najgorzej zajętej zmianami ręki. Odnalezione informacje o redukcji rozległości choroby przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Zmiana rozległości zmian chorobowych; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.

Badanie	N	Zmiana stopnia rozległości choroby [%]		MD (95% CI)*	p
		Interwencja	Kontrola		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>					
BACH**	402	średnia: -40,01% SD: 49,572 mediana: -50,00%	N 197 średnia: -31,93% SD: 45,561 mediana: -33,33%	-8,08 (-16,31; 0,15) $p = 0,0544$	$p < 0,02$ $\wedge^{***}$
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>					
BACH**	391	średnia: -54,15% SD: 46,891 mediana: -75,00%	N 197 średnia: -31,93% SD: 45,561 mediana: -33,33%	<b>-22,22</b> <b>(-30,17;</b> <b>-14,27)</b> $p < 0,0001$	$p < 0,001^{\wedge}$
HANDEL	298	średnia: -46,56% SD: 53,746 95% CI: -52,99; -40,14	N 298 średnia: -24,20% SD: 48,214 95% CI: -29,99; -18,41	<b>MD = -22,36</b> <b>(95% CI:</b> <b>-30,56, -14,16)</b> $p < 0,0001$ różnica w średnich: <b>-22,36</b> <b>(-31,00;</b> <b>-13,73)<sup>\wedge</sup></b>	$p < 0,001^{\wedge}$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

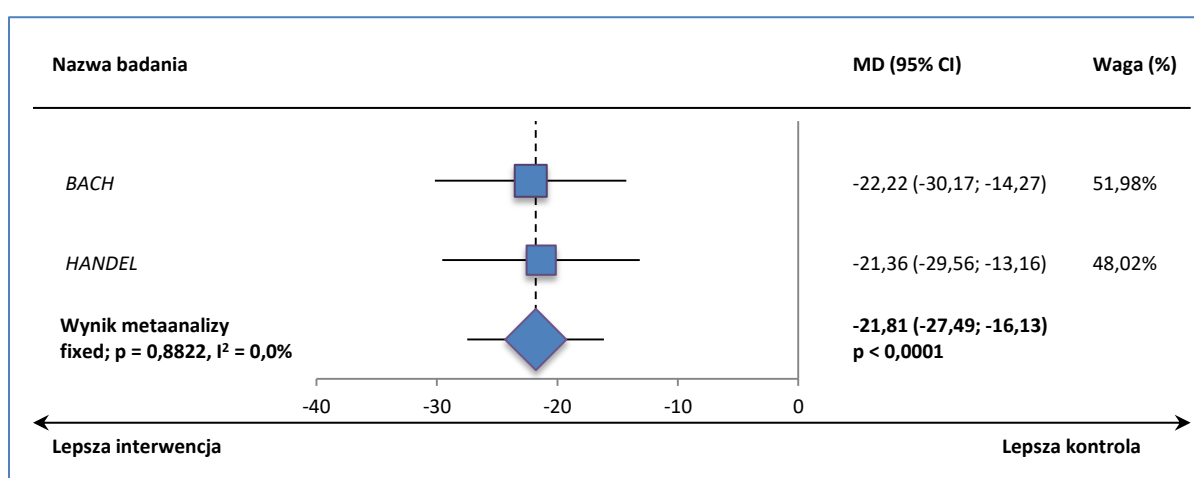
\*\* dane z *Clinical Study Report BAP00089*;

\*\*\* autorzy badania w obliczeniach wykorzystali test Kruskala-Wallisa, stąd możliwe różnice w istotności otrzymanych wyników;

^ informacje przedstawione w badaniu.

W obu analizowanych próbach redukcja stopnia rozległości zmian była istotnie większa (na podstawie wartości p podanych w próbie) w grupach pacjentów stosujących alitretynoinę w porównaniu do placebo i w zależności od badania wynosiła odpowiednio od ok. -47% do -75% i od ok. -24% do -33%. Przeprowadzona metaanaliza potwierdziła te rezultaty – alitretynoina w dawce 30 mg charakteryzowała się większą redukcją rozległości zmian chorobowych niż placebo, WMD = -21,81 (95% CI: -27,49; -16,13) p.p., p < 0,0001.

Wykres 13. Średnia ważona różnica zmian oceny rozległości zmian chorobowych; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.



#### 1.5.4.5. Czas do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych

W próbie HANDEL podano, że mediana czasu do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian wg skali PGA (określanego jako TTR, z ang. *time to response*) wyniosła 142 dni podczas stosowania alitretynoiny w dawce 30 mg w porównaniu do 184 dni w grupie placebo. Podczas stosowania alitretynoiny czas ten był istotnie krótszy, p < 0,001. Z kolei w próbie BACH wskazano jedynie, że czas osiągnięcia takiej odpowiedzi na leczenie był znamienne krótszy podczas stosowania alitretynoiny w dawce 30 mg w porównaniu do przyjmowania tego leku w dawce 10 mg, p < 0,001 (ponieważ odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian wg PGA był mniejszy niż 50% w każdej z analizowanych grup wartości median nie mogły zostać obliczone).

#### 1.5.4.6. Częstość nawrotów i czas do nawrotu

W obu analizowanych próbach podano także informacje o częstości nawrotów wśród pacjentów z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych oraz o czasie do nawrotu choroby.

W próbie *HANDEL* nawrót zdefiniowano jako okres od zakończenia leczenia (EOT) do pierwszej udokumentowanej oceny stanu pacjenta jako ciężkiego wg skali PGA, natomiast w próbie *BACH* jako ocenę mTLSS większą lub równą 75% punktacji wyjściowej. Oceny tej dokonywano odpowiednio w okresie 48 i 24 tygodni.

Informacje na temat częstości nawrotów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych, u których wystąpił nawrót objawów; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania *BACH* i *HANDEL*.

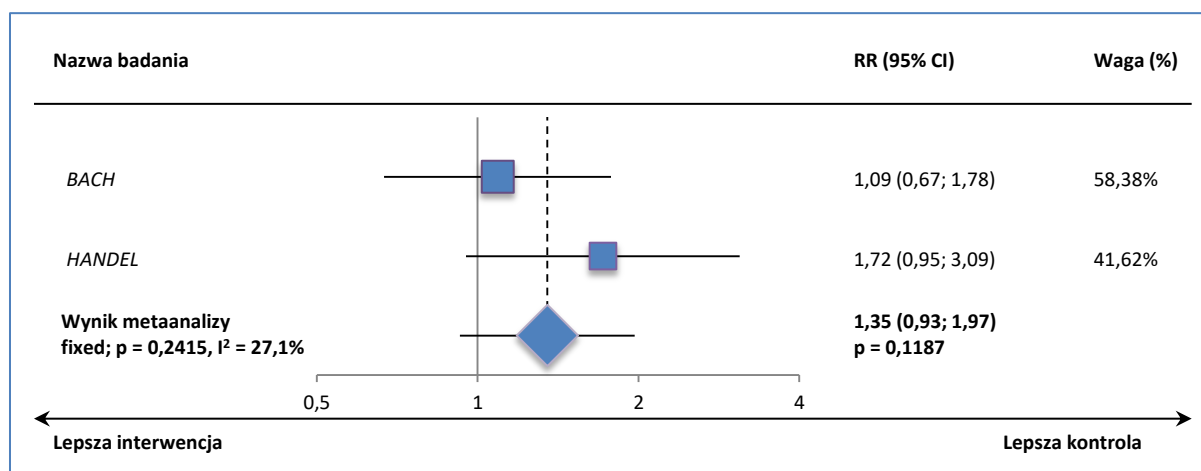
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i> <sup>^</sup>	115	29 (25,2%*)	34	12 (35,3%*)	0,71 (0,41; 1,24) p = 0,2338	-0,10 (-0,28; 0,08) p = 0,2703
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i> <sup>^</sup>	195	75 (38,5%*)	34	12 (35,3%*)	1,09 (0,67; 1,78) p = 0,7302	0,03 (-0,14; 0,21) p = 0,7221
<i>HANDEL</i>	118	46* (39%)	44	10* (23%)	1,72 (0,95; 3,09) p = 0,0729	<b>0,16 (0,01; 0,31)</b> <b>p = 0,0360</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Bissonnette 2010*.

W przypadku mniejszej dawki alitretynoiny częstość nawrotów nie różniła się istotnie względem grupy placebo, odpowiednio 25,2% vs 35,3%. Podobnie było w przypadku dawki większej – metaanaliza danych z badań *BACH* i *HANDEL* była nieistotna, RR = 1,35 (95% CI: 0,93; 1,97), p = 0,1187.

Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nawrotu objawów; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania *BACH* i *HANDEL*.



W kolejnej tabeli zawarto dane na temat czasu do nawrotu choroby.

Tabela 18. Czas do nawrotu choroby; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.

Badanie	Mediana czasu do nawrotu choroby (95% CI) [tygodnie]				p
	N	ALI 30 mg	N	PBO	
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>					
BACH	418	27,14* (bd.)	205	23,57* (bd.)	NS
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>					
BACH	409	24* (bd.)	205	23,57* (bd.)	NS
HANDEL	298	83,0 (48,3; 83,0)	298	nie osiągnięto	0,068

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z analizowanych prób między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w medianie czasu do wystąpienia nawrotu choroby.

#### 1.5.4.7. Czas trwania odpowiedzi

W badaniu HANDEL podano także, że mediana czasu trwania odpowiedzi, definiowana jako okres od zakończenia leczenia (EOT) do pierwszej udokumentowanej oceny zmian chorobowych jako łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich wg PGA, była istotnie krótsza w grupie pacjentów stosujących alitretynoinę w porównaniu do placebo i wyniosła odpowiednio 8,3 vs 16,9 tygodnia,  $p = 0,047$ . Zaznaczyć jednak należy, że ocena czasu trwania odpowiedzi była przeprowadzona tylko u chorych z całkowitym lub prawie całkowitym ustąpieniem zmian, których było znamienne mniej niż w grupie kontrolnej i u których do ustąpienia objawów doszło z powodu nie do końca znananych powodów (uczestnictwo w badaniu klinicznym, lepsze monitorowanie choroby, unikanie czynników drażniących itp.). Dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Czas trwania odpowiedzi; alitretynoina 30 mg vs placebo; badanie HANDEL.

Badanie	Mediana czasu trwania odpowiedzi (95% CI) [tygodnie]				p
	N	ALI 30 mg	N	PBO	
HANDEL	298	8,3 (8,1; 8,9)	298	16,9 (6,0; 28,7)	<b>0,047</b>

#### 1.5.4.8. Ocena jakości życia wg kwestionariusza Skindex-29

W badaniu HANDEL przedstawiono także ocenę jakości życia wg kwestionariusza Skindex-29. W każdej z analizowanych podskali tego kwestionariusza badacze w momencie zakończenia terapii stwierdzili istotnie większą redukcję względem wartości wyjściowych u pacjentów stosujących alitretynoinę w porównaniu do chorych z grupy placebo. Redukcja całkowitego wyniku tego kwestionariusza także była istotnie większa podczas leczenia alitretynoiną w dawce 30 mg w porównaniu do placebo, -33 pkt vs -15 pkt,  $p < 0,001$ .

#### 1.5.4.9. Ocena wpływu choroby na pracę

Dodatkowo w *Clinical Study Report BAP00089* do badania *BACH* odnaleziono ocenę wpływu choroby na pracę i życie codzienne pacjentów (która została wykonana wśród chorych ze Stanów Zjednoczonych i Kanady). Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dwóch skal – Kwestionariusza Ograniczeń w Pracy (WLQ, z ang. *Work Limitation Questionnaire*) oraz Kwestionariusza Pogorszenia Wydajności Pracy i Wykonywania Codziennych Czynności (WPAI, z ang. *Work Productivity and Activity Impairment*).

##### 1.5.4.9.1. Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy (WLQ)

Ocena ograniczenia w pracy z powodu choroby za pośrednictwem kwestionariusza WLQ obejmuje 25 pytań w 4 domenach, analizujących: czas pracy, ocenę stanu fizycznego oraz mentalnego oraz wydajność pracy. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena wpływu na pracę z wykorzystaniem kwestionariusza WLQ; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie *BACH*.

Badanie	Zmiana punktacji ogólnej kwestionariusza WLQ [pkt]				MD (95% CI)*
	N	Interwencja	N	Kontrola	
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>					
<i>BACH</i> **	28	-1,67 (SD: 3,464)	22	-2,76 (SD: 5,587)	1,09 (-1,43; 3,61) p = 0,3970
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>					
<i>BACH</i> **	33	-0,13 (SD: 5,734)	22	-2,76 (SD: 5,587)	2,63 (-0,43; 5,69) p = 0,0923

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z *Clinical Study Report BAP00089*.

Autorzy badania podali, że nie zaobserwowali wpływu prowadzonej terapii na punktację ogólną kwestionariusza WLQ. Nie stwierdzono także istotnych różnic między grupami analizowanymi w badaniu.

##### 1.5.4.9.2. Kwestionariusza Pogorszenia Wydajności Pracy i Wykonywania Codziennych Czynności (WPAI)

Ocena pogorszenia wydajności w pracy oraz możliwości wykonywania codziennych czynności, przedstawiona w próbie *BACH*, obejmuje 4 domeny: czas w pracy utracony na skutek choroby (absenteizm), pogorszenie wykonywanej pracy na skutek objawów choroby (prezenteizm), ogólna utrata produktywności pracy (która jest sumą dwóch poprzednich kategorii) oraz pogorszenie codziennej aktywności pacjenta z powodu objawów choroby. Punktacja jest przedstawiona w formie procentowej i odzwierciedla doświadczenia chorego w ciągu tygodnia poprzedzającego badanie. Odnalezione wyniki prezentuje tabela zamieszczona poniżej.



Tabela 21. Ocena wpływu na pracę i codzienną aktywność z wykorzystaniem kwestionariusza WPAI; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie BACH.

Badanie	Zmiana poszczególnych domen kwestionariusza WPAI [p.p.]				MD (95% CI)*
	N	Interwencja	N	Kontrola	
<b>absenteizm</b>					
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>					
BACH**	27	-5,02 (SD: 22,194)	20	0 (SD: 0)	-5,02 (-14,77; 4,73) p = 0,3131
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>					
BACH**	27	1,74 (SD: 12,528)	20	0 (SD: 0)	1,74 (-3,77; 7,25) p = 0,5357
<b>prezenteizm</b>					
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>					
BACH**	32	-20,31 (SD: 32,576)	21	1,90 (SD: 30,760)	<b>-22,21 (-39,76; -4,66)</b> <b>p = 0,0131</b>
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>					
BACH**	30	-7,00 (SD: 31,200)	21	1,90 (SD: 30,760)	-8,90 (-26,20; 8,40) p = 0,3133
<b>ogólna utrata produktywności pracy</b>					
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>					
BACH**	27	-15,79 (SD: 31,265)	20	1,50 (SD: 31,502)	-17,29 (-35,43; 0,85) p = 0,0617
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>					
BACH**	26	-5,12 (SD: 33,139)	20	1,50 (SD: 31,502)	-6,62 (-25,53; 12,29) p = 0,4927
<b>ograniczenia wykonywania codziennych czynności</b>					
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>					
BACH**	37	-21,89 (SD: 33,734)	23	-11,74 (SD: 31,716)	-10,15 (-27,32; 7,02) p = 0,2465
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>					
BACH**	41	-20,24 (SD: 38,111)	23	-11,74 (SD: 31,716)	-8,50 (-26,87; 9,87) p = 0,3644

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z *Clinical Study Report BAP00089*.

Dla większości analizowanych domen nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między alitretynołą w obu analizowanych dawkach w porównaniu do grupy kontrolnej. Jedynie dla chorych otrzymujących dawkę ALI 10 mg w porównaniu do placebo wykazano istotnie większą redukcję w ocenie pogorszenia wykonywanej pracy na skutek objawów choroby (u chorych otrzymujących ALI pogorszenie wykonywanej pracy uległo zmniejszeniu w stopniu większym niż w grupie kontrolnej), MD = -22,21 (95% CI: -39,76; -4,66) p.p., p = 0,0131.

#### 1.5.4.10. Stan zdrowia psychicznego w skali CES-D

Skala CES-D (z ang. *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) służy ocenie stanu psychicznego pacjenta w ciągu ostatniego tygodnia. Wyższy wynik punktacji (zakres 0-60) wskazuje na większe nasilenie objawów depresji. W *Clinical Study Report BAP00089* do próby BACH odnaleziono informacje na temat niekorzystnych zmian w punktacji CES-D, które zdefiniowano jako osiągnięcie  $\geq 20$  pkt, przy jednoczesnym uzyskaniu  $\geq 4$  punktową zmianę wyniku w dowolnym momencie aktywnego leczenia w stosunku do początku badania. Dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 22. Liczba i odsetek chorych z niekorzystnymi zmianami w punktacji CES-D; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie BACH.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH <sup>^</sup>	405	33 (7,9%)	199	12 (5,9%)	1,35 (0,71; 2,56) p = 0,3555	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3284
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH <sup>^</sup>	406	27 (6,6%)	199	12 (5,9%)	1,10 (0,57; 2,13) p = 0,7708	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7669

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane z *Clinical Study Report BAP00089*.

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania niekorzystnych zmian w punktacji CES-D między chorymi leczonymi alitretynołą (w obu analizowanych w próbie BACH dawkach) a pacjentami z grupy placebo.

Ponadto odnaleziono informacje na temat ogólnej zmiany punktacji tej skali na końcu leczenia – dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 23. Zmiana punktacji skali CES-D; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie BACH.

Badanie	N	Zmiana punktacji ogólnej skali CES-D [pkt]		MD (95% CI), p
		Interwencja	N Kontrola	
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>				
<i>BACH</i> *	402	-0,4 (SD: 6,27) -0,48 (95%: -1,06; 0,10)^	198 -0,4 (SD: 5,90) -0,61 (95%: -1,44; 0,22)^	0,12 (-0,84; 1,09), p = 0,802^
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>				
<i>BACH</i> *	399	-0,4 (SD: 5,79) -0,30 (95%: -0,86; 0,25)^	198 -0,4 (SD: 5,90) -0,61 (95%: -1,44; 0,22)^	0,30 (-0,69; 1,29), p = 0,552^

\* dane z *Clinical Study Report BAP00089*;

^ obliczone przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów.

Autorzy badania *BACH* podali, że nie ma istotnych różnic w zmianach punktacji skali CES-D między alitretynoiną w dawce 10 mg i 30 mg w porównaniu do placebo.

### 1.5.5. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa w badaniach *BACH* i *HANDEL* uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanego leku. W próbie *Ruzicka 2004* nie przedstawiono osobnych danych dla pacjentów z ciężką postacią przewlekłego wyprysku rąk, więc nie uwzględniono jej w poniższej analizie.

W obu analizowanych próbach przedstawiono informacje na temat AEs występujących u co najmniej 2% chorych w którejkolwiek z wyróżnionych grup – zaprezentowano zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*).

Osobno przedstawiono dane na temat zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w obu badaniach, aby przedstawić metaanalizy tych wyników. Zdarzenia stwierdzone tylko w pojedynczych próbach zamieszczono w zbiorczej tabeli. Pogrubionym drukiem w poniższych tabelach zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

#### 1.5.5.1. AEs ogółem

Informacje na temat odsetka chorych z jakimikolwiek AEs przedstawiono w obu analizowanych badaniach. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono jakiejkolwiek AEs; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania *BACH* i *HANDEL*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i> **	418	216 (51,7%)	203	101 (49,8%)	1,04 (0,88; 1,23) p = 0,6555	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6533
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i> **	410	244 (59,5%)	203	101 (49,8%)	<b>1,20 (1,02; 1,40)</b> <b>NNH = 11 (6; 72)</b> p = 0,0279	<b>0,10 (0,01; 0,18)</b> p = 0,0221
<i>HANDEL</i> <sup>^</sup>	296	216 (73,0%)	298	155 (52,0%)	<b>1,40 (1,23; 1,60)</b> <b>NNH = 5 (4; 8)</b> p < 0,0001	<b>0,21 (0,13; 0,29)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

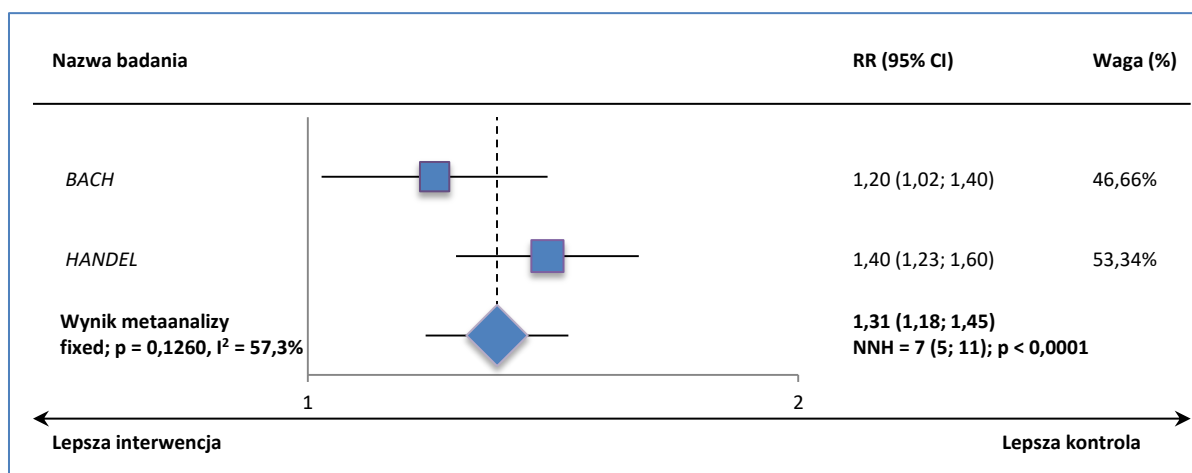
\*\* dane z *Clinical Study Report BAP00089*;

<sup>^</sup> liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła odpowiednio 620 i 325.

Ryzyko wystąpienia jakiejkolwiek zdarzenia niepożądanego nie różniło się między niższą dawką alitretynoiny a placebo. Z kolei metaanaliza danych z obu badań wskazała, że ryzyko to dla dawki większej analizowanego leku było o 30% większe w porównaniu do placebo, RR = 1,31 (95% CI: 1,18; 1,45),

NNH = 7 (95% CI: 5; 11),  $p < 0,0001$ . Jak podali autorzy próby *HANDEL* większość obserwowanych AEs miała łagodne i umiarkowane nasilenie – 4 pacjentów doświadczyło AEs zagrażających życiu.

Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania *BACH* i *HANDEL*.



### 1.5.5.1. AEs prowadzące do przerwania leczenia

Dane o częstości przerwania terapii z powodu AEs przedstawiono w obu analizowanych badaniach. Zestawiono je w tabeli poniżej.

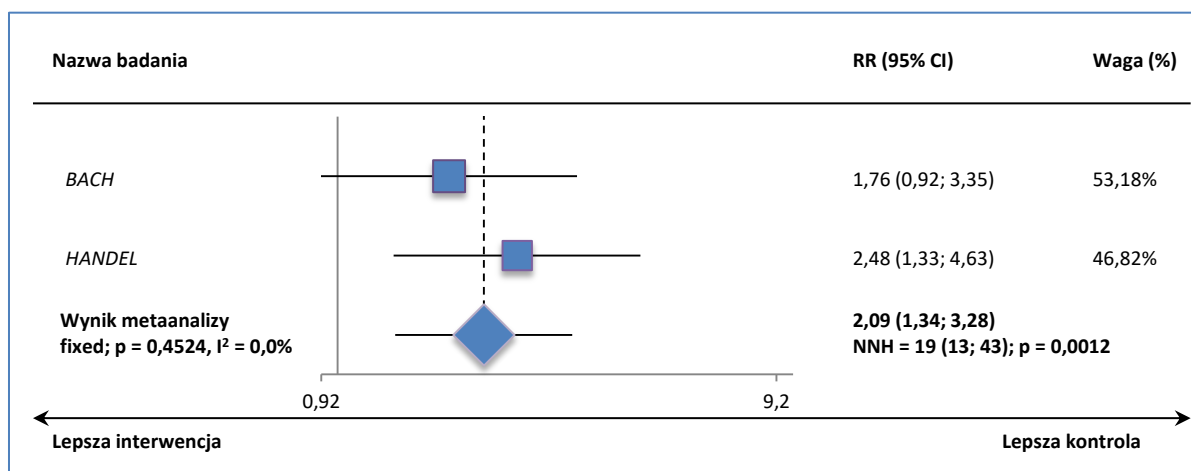
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych przerywających terapię z powodu AEs; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania *BACH* i *HANDEL*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i>	418	24 (5,7%*)	203	11 (5,4%*)	1,06 (0,53; 2,12) $p = 0,8701$	0,00 (-0,04; 0,04) $p = 0,8688$
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i>	410	39 (9,5%)	203	11 (5,4%*)	1,76 (0,92; 3,35) $p = 0,0886$	0,04 (0,00; 0,08) $p = 0,0570$
<i>HANDEL</i>	296	32 (11%)	298	13 (4%)	<b>2,48 (1,33; 4,63)</b> <b>NNH = 16 (10; 46)</b> <b><math>p = 0,0044</math></b>	<b>0,06 (0,02; 0,11)</b> <b><math>p = 0,0028</math></b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniło się między alitretynoina w dawce 10 mg a placebo. Metaanaliza informacji z obu badań wskazała, że ryzyko to dla dawki większej analizowanego leku było dwukrotnie większe w porównaniu do placebo, RR = 2,09 (95% CI: 1,34; 3,28), NNH = 19 (95% CI: 13; 43),  $p = 0,0012$ . Wynik obliczeń zaprezentowano graficznie poniżej.

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### 1.5.5.2. Ciężkie (serious) AEs

W próbie BACH podano, że ciężkie AEs (SAEs) związane z leczeniem wystąpiły u 1% chorych w każdej z analizowanych grup i były to zdarzenia odzwierciedlające problemy medyczne powszechne w populacji docelowej badania. Szczegółowe informacje na temat częstości SAEs ogółem zamieszczono w tabeli poniżej – nie stwierdzono, by ryzyko ich wystąpienia różniło się znamienne między analizowanymi dawkami alitretynoiny i placebo.

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono jakiekolwiek AEs; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie BACH.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH**	418	17 (4,1%)	203	3 (1,5%)	2,75 (0,82; 9,28) p = 0,1027	<b>0,03 (0,00; 0,05)</b> p = <b>0,0439</b>
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH**	410	11 (2,7%)	203	3 (1,5%)	1,82 (0,51; 6,44) p = 0,3557	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3004

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z Clinical Study Report BAP00089.

Z kolei w próbie HANDEL ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 2 pacjentów w okresie fazy wstępnej (run-in), u 10 podczas leczenia oraz u 10 podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu terapii. Jeden chory doświadczył dwóch osobnych ciężkich AEs zarówno podczas leczenia, jak i po jego zakończeniu. Nie stwierdzono żadnych szczególnych SAEs, poza zapaleniem trzustki, które wystąpiło u 2 pacjentów leczonych alitretynołą, u których nie stwierdzono w wywiadzie nadużywania alkoholu. Podczas obserwacji po zakończeniu terapii stwierdzono 1 SAEs w grupie alitretyno-

iny i 4 w grupie placebo, które badacze ocenili jako prawdopodobnie związane z prowadzonym leczeniem.

### 1.5.5.3. AEs związane z prowadzonym leczeniem

Informacje na temat tego rodzaju zdarzeń niepożądanych przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono AEs związane z leczeniem; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie BACH i HANDEL.

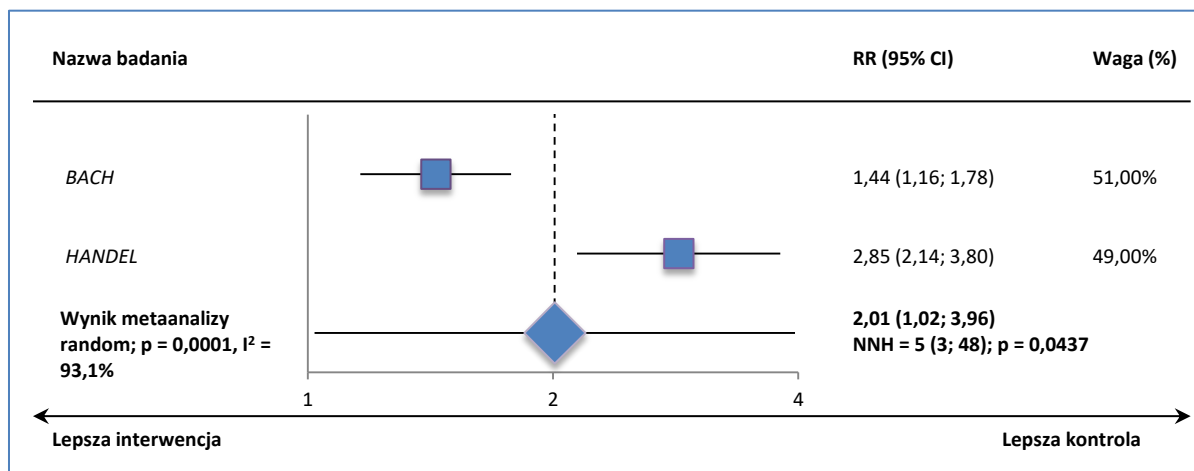
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH**	418	155 (37,1%)	203	70 (34,5%)	1,08 (0,86; 1,35) p = 0,5305	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,5250
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH**	410	203 (49,5%)	203	70 (34,5%)	<b>1,44 (1,16; 1,78)</b> NNH = 7 (5; 15) p = 0,0009	<b>0,15 (0,07; 0,23)</b> p = 0,0003
HANDEL	296	136* (46%)	298	48* (16%)	<b>2,85 (2,14; 3,80)</b> NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001	<b>0,30 (0,23; 0,37)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane z *Clinical Study Report BAP00089*.

W przypadku dawki 10 mg nie stwierdzono różnic w częstości występowania AEs związanych z leczeniem a placebo. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaną terapią występowały natomiast częściej u pacjentów przyjmujących alitretynoinę w dawce 30 mg w porównaniu do chorych z grupy placebo, RR = 2,01 (95% CI: 1,02; 3,96), NNH = 5 (95% CI: 3; 48), p < 0,0437 (wynik metaanalizy zaprezentowano graficznie poniżej). Do najczęstszych w badaniu HANDEL należały: ból głowy (odpowiednio 25% vs 5%), zaczerwienienie, nudności i zwiększony poziom trójglicerydów we krwi (wszystkie < 3%).

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



#### 1.5.5.4. Zgony

W próbie BACH stwierdzono jedno zdarzenie niepożądane, który doprowadziło do śmierci chorego – dotyczyło to pacjenta w grupie alitretynoiny w dawce 10 mg. Zgon nastąpił z powodu zawału mięśnia sercowego, który uznano za niezwiązany z prowadzonym leczeniem.

Natomiast w badaniu HANDEL stwierdzono kilka zgonów w różnych okresach badania. Dane zamieszczono w tabeli.

Tabela 28. Liczba i odsetek zgonów; alitretynoina 30 mg vs placebo; badanie HANDEL.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>podczas leczenia</b>						
HANDEL	296	1 (0,3%*)	298	1 (0,3%*)	1,01 (0,06; 16,02) p = 0,9962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9962
<b>po okresie leczenia</b>						
HANDEL	296	0 (0%)	298	3 (1%*)	0,14 (0,01; 2,77) p = 0,1990	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1306

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno podczas leczenia, jak i po jego zakończeniu częstość zgonów nie różniła się między analizowanymi grupami. Jedyne zgon, który stwierdzono w grupie alitretynoiny dotyczył pacjenta z depresją, zaburzeniami dopasowania oraz próbami samobójczymi. Chory popełnił samobójstwo 154 dni po rozpoczęciu leczenia – wcześniej jednak nie podał informacji o problemach psychicznych, więc personel badania nie był ich świadomy do momentu popełnienia przez niego samobójstwa. Pozostałe przyczyny zgonów obejmowały: wypadek domowy, zgon z powodu chłoniaka niezłazniczego, zabójstwo oraz zgon z przyczyn naturalnych.



### 1.5.5.5. Ból głowy

Powyższy punkt końcowy oceniono w obu analizowanych badaniach.

Tabela 29. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono ból głowy; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

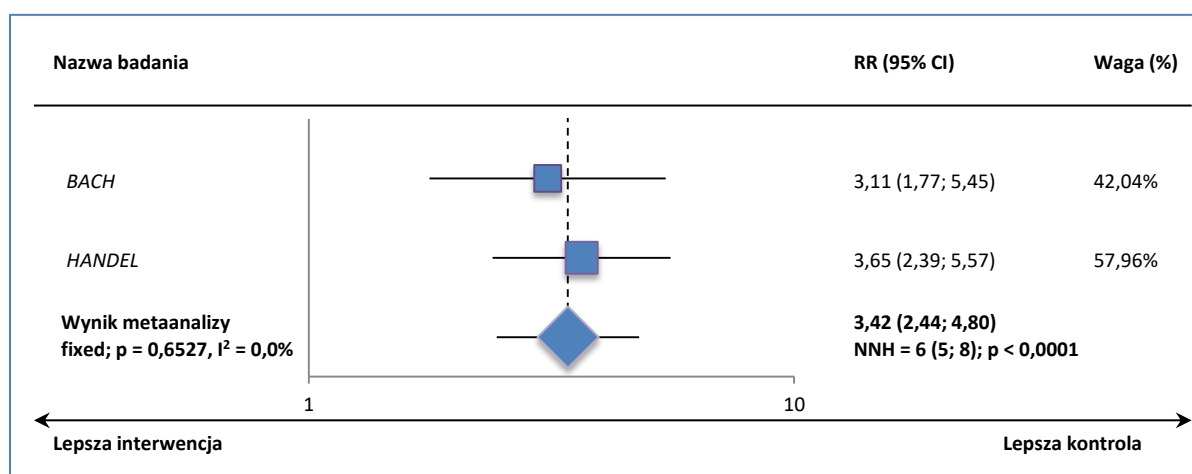
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	45 (11%) <sup>^</sup>	204	13 (6%) <sup>^</sup>	1,69 (0,93; 3,06) p = 0,0836	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0546
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	81 (20%) <sup>^</sup>	204	13 (6%) <sup>^</sup>	<b>3,11 (1,77; 5,45)</b> NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001	<b>0,13 (0,08; 0,19)</b> p < 0,0001
HANDEL	296	87 (29,4%)	298	24 (8,1%)	<b>3,65 (2,39; 5,57)</b> NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001	<b>0,21 (0,15; 0,27)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> u 6 (1%) chorych z grupy ALI 10 mg, u 17 (4%) pacjentów z grupy ALI 30 mg i 1 (1%) chorych z grupy placebo AE doprowadziło do wycofania z badania.

Ból głowy występował istotnie częściej zarówno podczas stosowania mniejszej, jak i większej dawki alitretynoiny w porównaniu do placebo. Różnice między alitretynoiną w dawce 10 mg a placebo nie były znamienne statystycznie. Natomiast metaanaliza danych z badań BACH i HANDEL, której wynik przedstawiono na wykresie poniżej, wskazała, że ryzyko występowania bólu głowy jest znamienne, około 3,5 razy większe podczas przyjmowania alitretynoiny w dawce 30 mg niż w grupie placebo, RR = 3,42 (95% CI: 2,44; 4,80), NNH = 6 (95% CI: 5; 8), p < 0,0001.

Wykres 18. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia bólu głowy; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### 1.5.5.6. Zakażenia górnych dróg oddechowych

W badaniach *BACH* i *HANDEL* przedstawiono także ocenę częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych. Dane dotyczące tej oceny zawiera tabela poniżej.

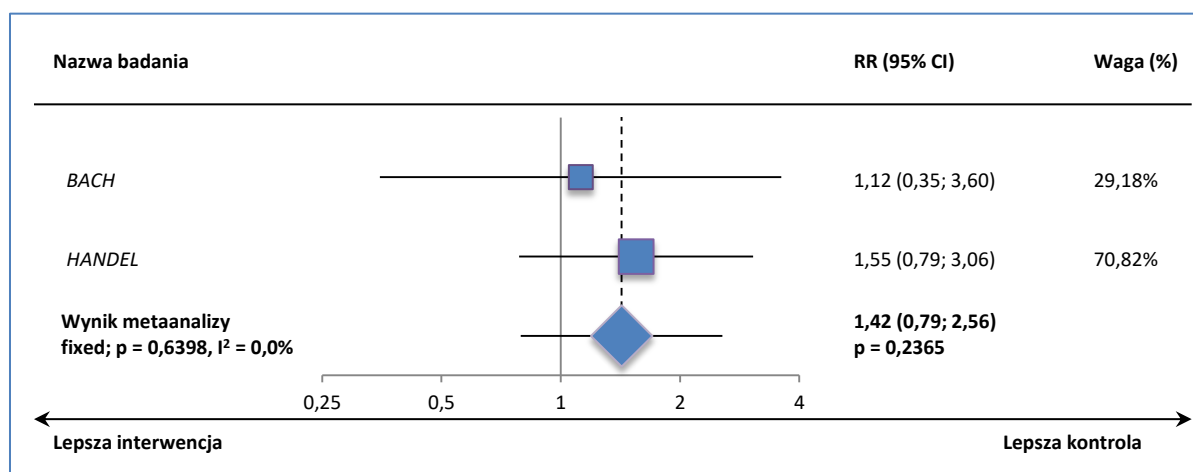
Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zakażeń górnych dróg oddechowych; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania *BACH* i *HANDEL*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i>	418	5 (1%)	204	4 (2%)	0,61 (0,17; 2,25) p = 0,4576	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4897
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>BACH</i>	409	9 (2%)	204	4 (2%)	1,12 (0,35; 3,60) p = 0,8462	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8432
<i>HANDEL</i>	296	20 (6,8%)	298	13 (4,4%)	1,55 (0,79; 3,06) p = 0,2069	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2024

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych. Potwierdziła to również metaanaliza przeprowadzona dla alitretynoiny w dawce 30 mg, której rezultat zaprezentowano graficznie poniżej.

Wykres 19. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania *BACH* i *HANDEL*.



### 1.5.5.7. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Dane na temat częstości występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

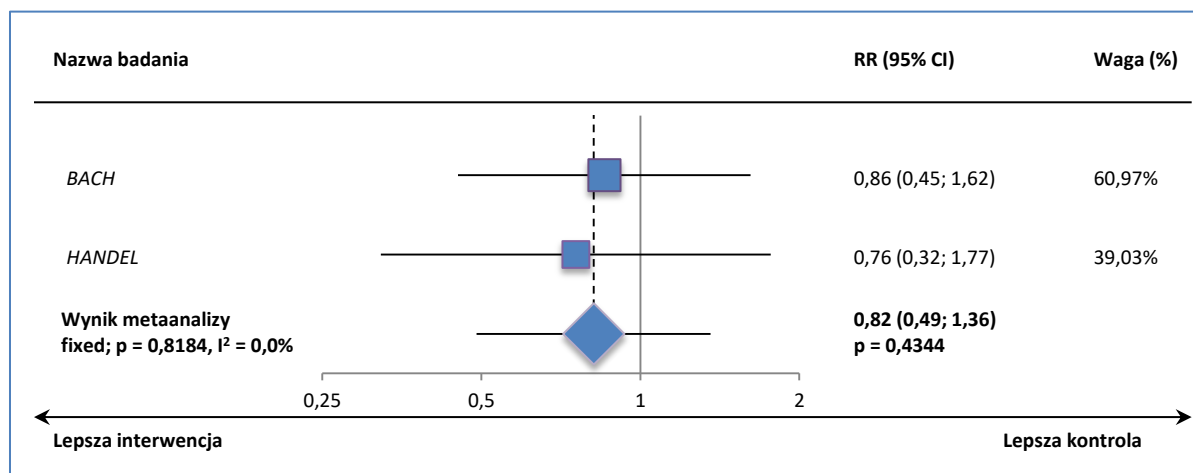
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zapalenie śluzówki nosa i gardła; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	22 (5%)	204	14 (7%)	0,77 (0,40; 1,47) p = 0,4228	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,4419
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	24 (6%)	204	14 (7%)	0,86 (0,45; 1,62) p = 0,6301	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6385
HANDEL	296	9 (3,0%)	298	12 (4,0%)	0,76 (0,32; 1,77) p = 0,5167	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5148

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach częstość występowania u chorych zapalenia śluzówki nosa i gardła była porównywalna i wynosiła od 3% do 7%. Metaanaliza danych źródłowych potwierdziła brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy alitretynołą w dawce 30 mg a placebo.

Wykres 20. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### 1.5.5.8. Grypa

Dane na temat częstości występowania grypy odnaleziono w obu analizowanych próbach – zestawiono je w tabeli zamieszczonej poniżej.

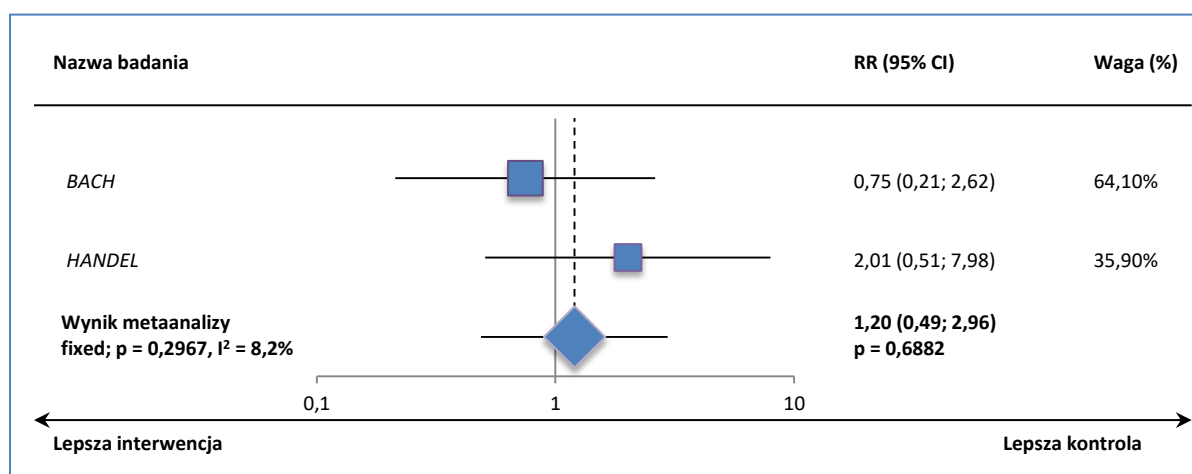
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono grypę; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	10 (2%)	204	4 (2%)	1,22 (0,39; 3,84) p = 0,7340	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7246
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	6 (2%)	204	4 (2%)	0,75 (0,21; 2,62) p = 0,6502	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6644
HANDEL	296	6 (2,0%)	298	3 (1,0%)	2,01 (0,51; 7,98) p = 0,3190	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3089

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach odsetki chorych, u których stwierdzono grypę były podobne, wynosząc od 1,0% do 2,0%. Wnioskowanie o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą alitretynoiny w dawce 30 mg a placebo potwierdzono metaanalizą danych, której wynik przedstawia poniższy wykres.

Wykres 21. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia grypy; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### 1.5.5.9. Rumień

Poniżej zaprezentowano liczby i odsetki chorych, u których stwierdzono rumień w badaniach BACH i HANDEL.

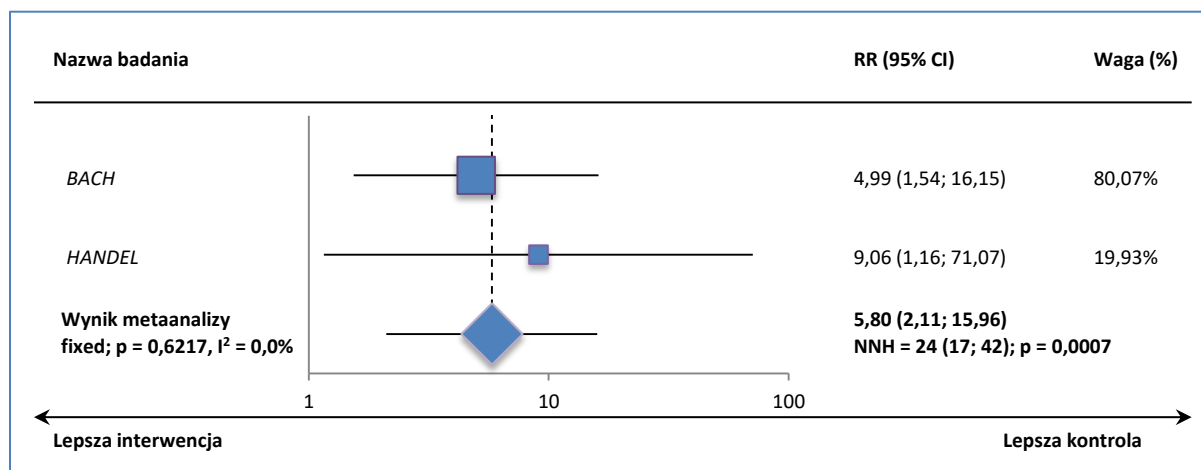
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono rumień; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	7 (2%)	204	3 (2%)	1,14 (0,30; 4,36) p = 0,8495	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8460
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	30 (7%)	204	3 (2%)	<b>4,99 (1,54; 16,15)</b> NNH = 18 (12; 36) p = 0,0073	<b>0,06 (0,03; 0,09)</b> p = 0,0001
HANDEL	296	9 (3,0%)	298	1 (0,3%)	<b>9,06 (1,16; 71,07)</b> NNH = 37 (21; 156) p = 0,0360	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> p = 0,0102

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tylko dla większej dawki alitretynoiny stwierdzono, że częstość występowania rumienia jest istotnie większa niż w grupie placebo – w badaniu BACH około 5 razy, w próbie HANDEL około 9 razy. Metaanaliza danych z obu badań wykazała, że ryzyko występowania tego zdarzenia niepożądanego jest prawie 6-krotnie wyższe dla alitretynoiny w dawce 30 mg w odniesieniu do placebo, RR = 5,80 (95% CI: 2,11; 15,96), NNH = 24 (95% CI: 17; 42), p = 0,0007.

Wykres 22. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia rumienia; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### 1.5.5.10. Nudności

Nudności były kolejnym punktem końcowym, który rozpatrywano zarówno w próbie BACH, jak i HANDEL. Dane pozyskane z badań zamieszczono poniżej.

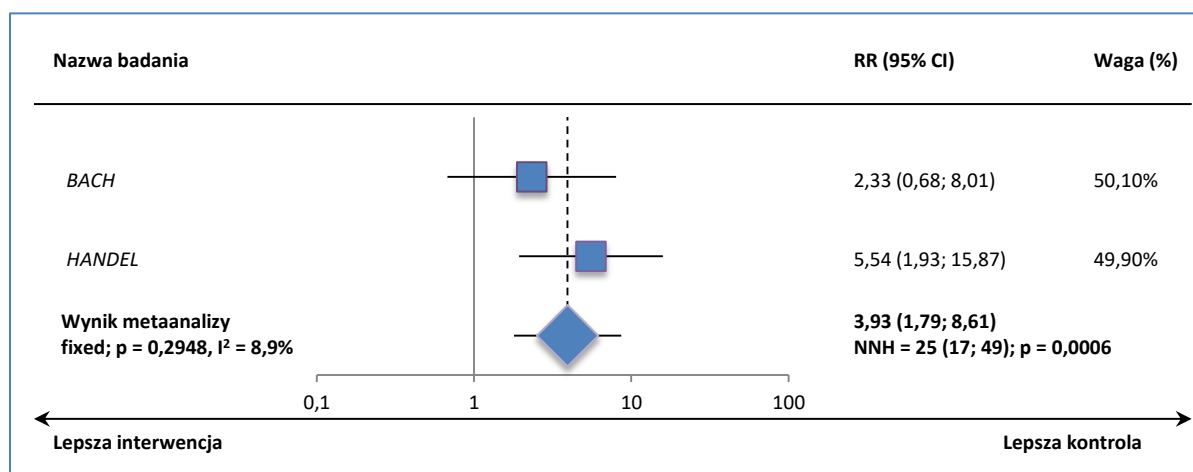
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono nudności; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	10 (2%)	204	3 (2%)	1,63 (0,45; 5,85) p = 0,4560	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4132
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	14 (3%)	204	3 (2%)	2,33 (0,68; 8,01) p = 0,1802	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1131
HANDEL	296	22 (7,4%)	298	4 (1,3%)	<b>5,54 (1,93; 15,87)</b> <b>NNH = 17 (11; 36)</b> <b>p = 0,0014</b>	<b>0,06 (0,03; 0,09)</b> <b>p = 0,0003</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tylko w badaniu HANDEL odnotowano istotnie większą, około 5,5 razy, częstość występowania nudności w grupie alitretynoiny w porównaniu do placebo. Potwierdza to również poniższy wynik metaanalizy dla porównania alitretynoiny w dawce 30 mg i placebo, gdzie stwierdzono, że ryzyko występowania takiego zdarzenia niepożądanego w grupie leku jest prawie 4-krotnie większe niż w grupie placebo, RR = 3,93 (95% CI: 1,79; 8,61), NNH = 25 (95% CI: 17; 49), p = 0,0006.

Wykres 23. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia rumienia; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### 1.5.5.11. Zaczerwienienie (ang. flushing)

Dane na temat częstości występowania zaczerwienienia w uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

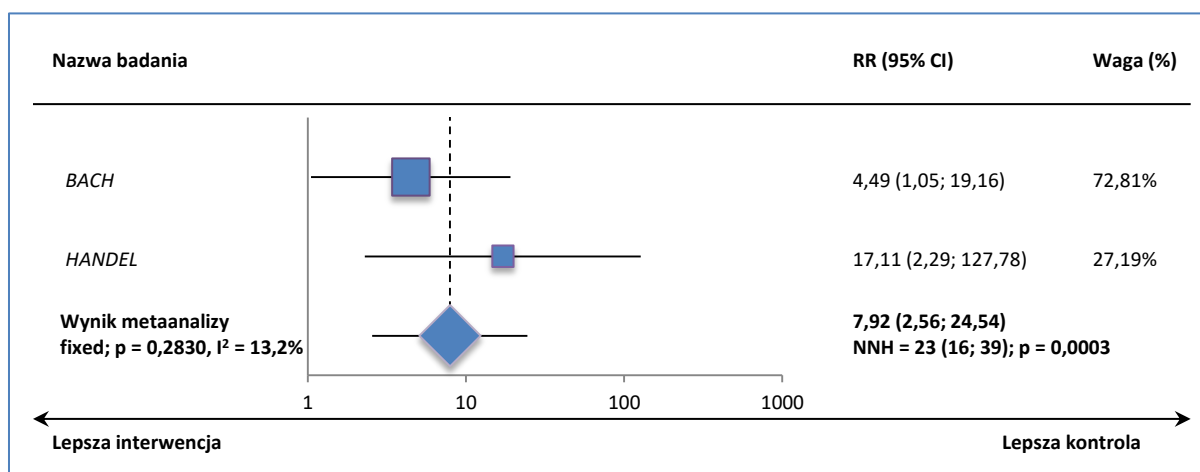
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zaczerwienienie; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	5 (1%)	204	2 (1%)	1,22 (0,24; 6,24) p = 0,8111	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8043
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	18 (4%)	204	2 (1%)	<b>4,49 (1,05; 19,16)</b> NNH = 30 (18; 99) p = 0,0425	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> p = 0,0053
HANDEL	296	17 (5,7%)	298	1 (0,3%)	<b>17,11 (2,29; 127,78)</b> NNH = 19 (13; 38) p = 0,0056	<b>0,05 (0,03; 0,08)</b> p = 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotnie większe ryzyko występowania zaczerwienienia stwierdzono tylko dla porównania większej dawki alitretynoiny z placebo. Tą znamienne większą częstość występowania zaczerwienienia w grupie alitretynoiny w dawce 30 mg w odniesieniu do placebo potwierdziła przeprowadzona metaanaliza. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów stosujących alitretynoinę w większej dawce było blisko 8 razy większe niż w u chorych z grupy placebo, RR = 7,92 (95% CI: 2,56; 24,54), NNH = 23 (95% CI: 16; 39), p = 0,0003.

Wykres 24. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zaczerwienienia; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### 1.5.5.12. Zwiększony poziom trójglicerydów we krwi

Ocenę tego zdarzenia niepożądanego przedstawiono w obu włączonych do analizy bezpieczeństwa próbach. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

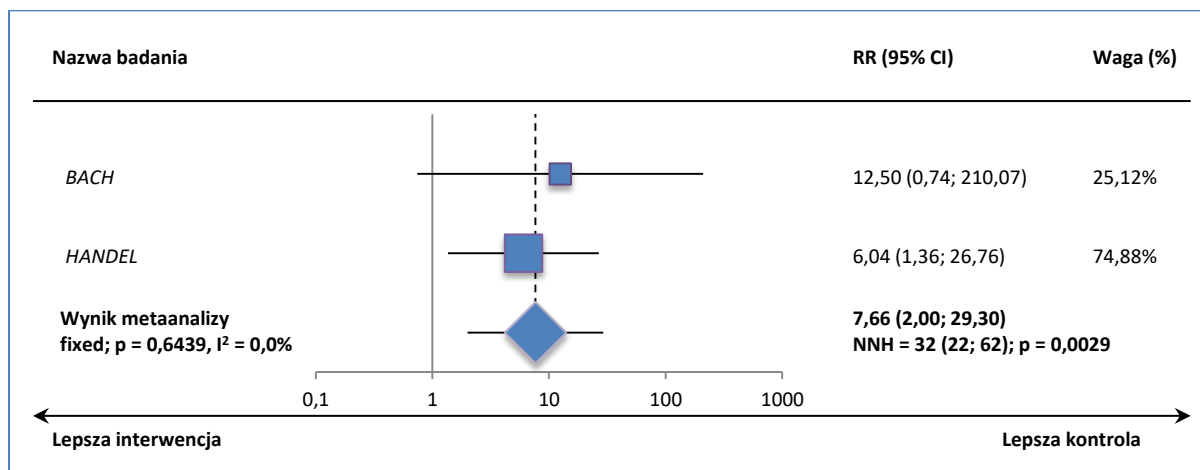
Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zwiększony poziom trójglicerydów we krwi; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
BACH	418	3 (1%)	204	0 (0%)	3,42 (0,18; 65,99) p = 0,4148	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2020
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
BACH	409	12 (3%)	204	0 (0%)	12,50 (0,74; 210,07) p = 0,0794	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> <b>p = 0,0014</b>
HANDEL	296	12 (4,1%)	298	2 (0,7%)	<b>6,04 (1,36; 26,76)</b> <b>NNH = 30 (18; 105)</b> <b>p = 0,0179</b>	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> <b>p = 0,0064</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dla mniejszej analizowanej dawki alitretynoiny w odniesieniu do placebo nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania zwiększonej aktywności trójglicerydów we krwi. Z kolei dla dawki 30 mg alitretynoiny ryzyko tego zdarzenia niepożądanego było 6-krotnie większe, co potwierdziła przeprowadzona metaanaliza. Obliczone ryzyko względne wyniosło 7,66 (95% CI: 2,00; 29,30), NNH = 32 (95% CI: 22; 62), p = 0,0029.

Wykres 25. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności trójglicerydów we krwi; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.





### 1.5.5.13. Pozostałe AEs

W poniższej tabeli zestawiono AEs, które pojawiły się w pojedynczych badaniach włączonych do analizy.

Tabela 37. Pozostałe AEs; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

AEs	Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>							
katar	BACH	418	2 (1%)	204	4 (2%)	0,24 (0,05; 1,32) p = 0,1017	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1492
zaostrenie wyprysku			16 (4%)		10 (5%)	0,78 (0,36; 1,69) p = 0,5301	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5460
zapalenie skóry			7 (2%)		5 (3%)	0,68 (0,22; 2,13) p = 0,5108	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5350
sucha skóra			7 (2%)		2 (1%)	1,71 (0,36; 8,15) p = 0,5018	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4566
suchość warg			9 (2%)		4 (2%)	1,10 (0,34; 3,52) p = 0,8750	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8729
suchość w ustach			10 (2%)		2 (1%)	2,44 (0,54; 11,03) p = 0,2466	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1651
zwiększony poziom fosfatazy kreatynowej we krwi			8 (2%)		4 (2%)	0,98 (0,30; 3,20) p = 0,9681	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9683
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>							
katar	BACH	409	2 (1%)	204	4 (2%)	0,25 (0,05; 1,35) p = 0,1071	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1531
zaostrenie wyprysku			13 (3%)		10 (5%)	0,65 (0,29; 1,45) p = 0,2928	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3227
zapalenie skóry			7 (2%)		5 (3%)	0,70 (0,22; 2,17) p = 0,5353	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5567
sucha skóra			10 (2%)		2 (1%)	2,49 (0,55; 11,28) p = 0,2352	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1547
suchość warg			15 (4%)		4 (2%)	1,87 (0,63; 5,56) p = 0,2602	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2041
suchość w ustach			10 (2%)		2 (1%)	2,49 (0,55; 11,28) p = 0,2352	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1547
zwiększony poziom fosfatazy kreatynowej we krwi			13 (3%)		4 (2%)	1,62 (0,54; 4,91) p = 0,3928	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3496
zawroty głowy	HANDEL	296	8 (2,7%)	298	4 (1,3%)	2,01 (0,61; 6,61) p = 0,2488	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2386
zapalenie zatok			8 (2,7%)		9 (3,0%)	0,89 (0,35; 2,29) p = 0,8166	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8165

AEs	Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
wysypka			9 (3,0%)		6 (2,0%)	1,51 (0,54; 4,19) p = 0,4285	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,4251
wymioty			8 (2,7%)		1 (0,3%)	<b>8,05 (1,01; 63,99)</b> <b>NNH = 43 (24; 246)</b> <b>p = 0,0485</b>	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> <b>p = 0,0180</b>
ból stawów			6 (2,0%)		5 (1,7%)	1,21 (0,37; 3,92) p = 0,7527	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7523
depresja			7 (2,4%)		3 (1,0%)	2,35 (0,61; 9,00) p = 0,2126	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1983
skaleczenie			6 (2,0%)		0 (0%)	13,09 (0,74; 231,28) p = 0,0793	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> <b>p = 0,0214</b>
kaszel			9 (3,0%)		4 (1,3%)	2,27 (0,71; 7,27) p = 0,1696	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1571
szum w uszach			13 (4,4%)		3 (1,0%)	<b>4,36 (1,26; 15,15)</b> <b>NNH = 30 (17; 127)</b> <b>p = 0,0204</b>	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b> <b>p = 0,0106</b>
hipertrójglicerydemia			6 (2,0%)		3 (1,0%)	2,01 (0,51; 7,98) p = 0,3190	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3089
zaburzenia psychiczne			24* (8%)		21* (7%)	1,15 (0,66; 2,02) p = 0,6254	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6251

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dla większości odnotowanych w poszczególnych badaniach AEs nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania między alitretynołą a placebo. Tylko w próbie *HANDEL*, w której stosowano alitretynołą w dawce 30 mg, zaobserwowano, że stosowanie tego leku wiąże się z 8-krotnie większym ryzykiem wystąpienia wymiotów oraz ponad 4-krotnym większą częstością pojawienia się szumu w uszach, odpowiednio RR = 8,05 (95% CI: 1,01; 63,99), NNH = 43 (95% CI: 24; 246), p = 0,0485 i RR = 4,36 (95% CI: 1,26; 15,15), NNH = 30 (95% CI: 17; 127), p = 0,0204.

W badaniu *HANDEL* przedstawiono także szczegółowe informacje na temat AEs związanych ze stanem psychicznym pacjenta. Najczęstszym z tych zdarzeń była depresja, którą stwierdzono u 2% pacjentów stosujących alitretynołą i 1% chorych z grupy placebo. 17 chorych spełniło wcześniej założone kryteria rozpoznania zaburzeń psychicznych do przeprowadzenia poszerzonej analizy w tym zakresie. Należy zaznaczyć, że psychiatryczne działania niepożądane, takie jak depresja, zaburzenia nastroju i myśli samobójcze są związane z całą grupą retinoidów, do których należy alitretynoina. Z tego powodu zarówno w ChPL, [REDACTED] wyklucza się możliwość stosowania leku u chorych z wywiadem w tym kierunku lub aktywnymi zaburzeniami psychicznymi oraz zaleca się ściśle monitorowanie w trakcie trwania terapii. W próbie podano również, że najczęstsze niepożądane zmiany okulistyczne dotyczyły pola widzenia, rogówki, spojówki oraz soczewki. W przypadku żadnego z nich nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami. Wśród pacjentów, których poddano badaniom słuchu (50% włączonych), 51-61% miało już wyjściowo nie-

prawidłowy audiogram, głównie z powodu utraty słuchu wynikającej z wieku – co skutkowało ograniczonymi wynikami tej analizy. Jednakże nie stwierdzono zwiększenia częstości AEs związanych ze słuchem między pacjentami z grup alitretynoiny i placebo. W momencie zakończenia leczenia oraz w 72. tygodniu próby odnotowano także niewielki wzrost gęstości mineralnej kości lędźwiowych, kręgosłupa oraz udowej u pacjentów stosujących alitretynoinę, natomiast w grupie placebo odnotowano niewielki spadek tej gęstości. W wymienionych kościach gęstość mineralna była istotnie większa u chorych leczonych alitretynoiną w momencie zakończenia terapii. Różnic takich nie stwierdzono podczas oceny w 72. tygodniu próby.

W próbie *BACH* podano także, że obserwowane nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych były typowe dla stosowania retinoidów lub agonistów retinoidowego receptora X. Zmiany w wynikach badań fizykalnych i parametrów życiowych były klinicznie nieznamienne.

## 1.6. Badania z randomizacją – reterapia u pacjentów z nawrotem choroby

### 1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku zaimplementowanej strategii wyszukiwania odnaleziono 1 badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*Bissonnette 2010*), które oceniało stosowanie alitretynoiny w dawce 10 lub 30 mg w odniesieniu do placebo w populacji pacjentów z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, u których po stwierdzeniu zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych nastąpił nawrót choroby (*relapse*).

W badaniu uwzględniono 117 pacjentów z badania *BACH* ze stwierdzonym zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych, u których podczas 24-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu terapii alitretynoiną (podczas którego chorzy mogli stosować tylko emolienty) stwierdzono nawrót objawów. Zdefiniowano go jako przyrost o  $\geq 75\%$  wyniku zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS) w stosunku do pomiarów wyjściowych w próbie *BACH*.

Głównym punktem końcowym badania *Bissonnette 2010* była ocena odsetka chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian wg całościowej oceny stopnia ciężkości choroby przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*). Analizę przeprowadzano w momencie zakończenia leczenia – w 12. lub 24. tygodniu – pacjenci, którzy wykazywali powyższą ocenę wg PGA w 12. tygodniu kończyli w tym momencie terapię. Dodatkowymi punktami końcowymi były ocena: stanu chorobowego wg PaGA (z ang. *Patient Global Assessment*), zmian zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS, z ang. *modified total lesion symptom score*), rozległości zmian chorobowych oraz czasu do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych.

Chorych z badania *BACH*, u których stwierdzono zupełne lub prawie zupełne ustąpienia zmian w grupach alitretynoiny, poddano randomizacji do tych samych dawek leku lub placebo w stosunku 2:1. Chorych wykazujących taką samą ocenę w grupach placebo przypisywano ponownie do grupy placebo.

Szczegółowy opis metodyki analizowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Charakterystyka metodyki badania Bissonnette 2010, włączonego do oceny efektywności porównania reterapii alitretynoingą w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Bissonnette 2010	brak	IIA/4 (R1;B2;W1)	do 28 tygodni*	nie	21 vs 49 vs 47 <sup>^</sup>	skuteczność: ITT bezpieczeństwo: mITT <sup>^^</sup>	bd.	Basilea Pharmaceutica International Ltd.

\* okres stosowania ALI dla pacjentów bez całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia objawów wg skali PGA (chorzy z taką odpowiedzią kończyli leczenie po 12 tygodniach); wszyscy pacjenci po zakończeniu leczenia byli obserwowani przez 4 tygodnie w celu oceny bezpieczeństwa;

<sup>^</sup> ALI 10 mg vs ALI 30 mg vs PBO;

<sup>^^</sup> w analizie bezpieczeństwa uwzględniono odpowiednio 21 vs 50 vs 46 pacjentów – w badaniu nie wytłumaczono skąd wynikają różnice w odniesieniu do populacji ITT.

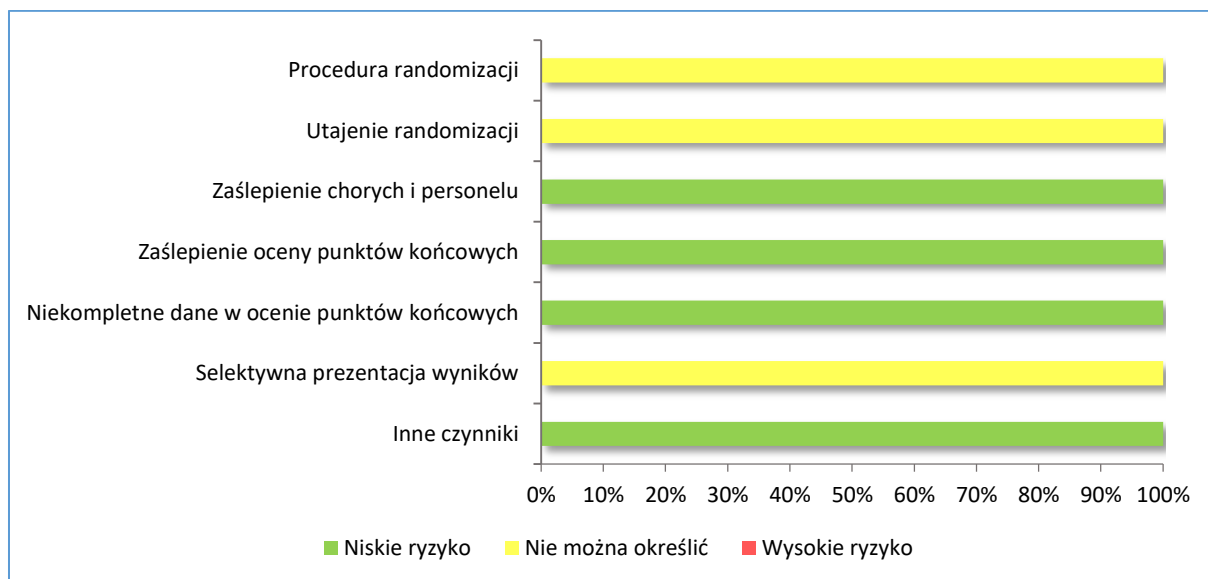
W badaniu nie założono żadnej formalnej hipotezy, nie przeprowadzono też formalnego oszacowania wielkości próby, a większość analiz została przedstawiona w sposób opisowy.

Jakość analizowanego badania oceniono zgodnie z wytycznymi Cochrane (ocena „*risk of bias*”). Z uwagi na brak dostępu do protokołu badania oraz brak szczegółowego opisu randomizacji ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zakresie oceny procedury i utajnienia randomizacji oraz selektywnej prezentacji wyników oceniono jako niejednoznaczne. Nie odnaleziono dodatkowych czynników, które mogłyby prowadzić do zmniejszenia wiarygodności analizowanych prób. Tabela i wykres zamieszczony poniżej ilustruje przeprowadzoną ocenę.

Tabela 39. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Bissonnette 2010 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Element oceny	Ryzyko <i>bias</i>	Uzasadnienie
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	niejednoznaczne	W badaniu nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat zastosowanego procesu randomizacji.
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	niejednoznaczne	W badaniu nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat zastosowanego procesu randomizacji.
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	niskie	Podwójne; badacze, sponsor oraz wszyscy uczestnicy próby byli zaślepieni względem leczenia stosowanego w badaniu; lek i placebo były nierozróżnialne i zapakowane w ten sam sposób.
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	niskie	Przypisanie do grup terapii w próbie BACH i w okresie reterapii było utajnione przed badaczami, sponsorami i pacjentami.
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	niskie	Leczenie przerwało odpowiednio 19%, 12% i 30% chorych odpowiednio w grupach ALI 10 mg, ALI 30 mg i PBO; jak zaznaczono najczęstszą przyczyną przerwania terapii w grupie PBO był brak skuteczności.
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	niejednoznaczne	Brak dostępu do protokołu badania.
Inne czynniki ( <i>other bias</i> )	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego.

Wykres 26. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu Bissonnette 2010.



Ogółem we wszystkich analizowanych grupach leczenie zakończyło przedwcześnie 20,5% chorych. W próbie nie podano informacji o pacjentach utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*). Dokładny opis przepływu pacjentów w badaniu zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 40. Przepływ chorych w badaniu Bissonnette 2010.

Etap badania	Bissonnette 2010				
	ALI 10 mg		ALI 30 mg		PBO
Pacjenci z badania <i>BACH</i> z pełnym lub prawie pełnym ustąpieniem zmian chorobowych i nawrotem objawów w okresie 24 tygodni od zakończenia leczenia	29 (25,2%)* <sup>^^</sup>		75 (38,5%)* <sup>^^</sup>		12 (35,3%)* <sup>‡</sup>
Randomizacja	ALI 10 mg	PBO	ALI 30 mg	PBO	PBO
	21	10	49	24	13
Populacja ITT	21		49		47
Przedwczesne przerwanie leczenia	4 (19%)* <sup>†</sup>		6 (12%)* <sup>†</sup>		14*** (30%)*
Ukończenie badania	17/21 (81%*)		43/49 (88%*)		33*/47 (70%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* odsetek chorych wśród wszystkich pacjentów z pełnym lub prawie pełnym ustąpieniem zmian chorobowych z badania *BACH*;

\*\*\* najczęściej z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie: 8 (17%);

<sup>^</sup> do grupy ALI 10 mg włączono 2 pacjentów, którzy w badaniu *BACH* nie uzyskali pełnego lub prawie pełnego ustąpienia zmian chorobowych;

<sup>^^</sup> 5 pacjentów pomimo sklasyfikowania ich jako chorych z nawrotem, zostało włączonych do grupy pacjentów bez pełnego lub prawie pełnego ustąpienia zmian chorobowych; do grupy ALI 30 mg zostało włączonych 3 pacjentów, którzy w badaniu *BACH* nie uzyskali pełnego lub prawie pełnego ustąpienia zmian chorobowych;

<sup>‡</sup> do grupy PBO włączono 1 pacjenta, który w badaniu *BACH* nie uzyskał pełnego lub prawie pełnego ustąpienia zmian chorobowych;

<sup>†</sup> w obu ramionach 3 pacjentów zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu AEs, 3 wycofało zgodę na udział w badaniu; w grupie ALI 30 mg 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego.

## 1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączono pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, którzy uczestniczyli w próbie *BACH*, a więc spełnili kryteria włączenia i wykluczenia w niej przyjęte. Dodatkowo od chorych wymagano, aby w okresie trwania badania *BACH* wystąpiło u nich zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych, a następnie, w ciągu 24 tygodni od zakończenia terapii, nawrót objawów, który zdefiniowano jako zwiększenie o  $\geq 75\%$  wyniku zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS) w stosunku do pomiaru wyjściowego w badaniu *BACH*.

W okresie obserwacji po stwierdzeniu zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w pierwszym cyklu leczenia pacjenci nie mogli stosować żadnych terapii z wyjątkiem emolientów. Brak takiej odpowiedzi na silne miejscowe kortykosteroidy nie był kryterium wymagającym do reterapii.

W poniższej tabeli przypomniano kryteria włączenia zastosowane w próbie *BACH* oraz przedstawiono kryteria włączenia chorych z tego badania do próby *Bissonnette 2010*.

Tabela 41. Kryteria selekcji chorych w badaniu BACH i Bissonnette 2010.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Badanie BACH</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki przewlekły wyprysk rąk (<i>severe CHE</i>, wg skali PGA), utrzymujący się <math>\geq 6</math> miesięcy, oporny na standardową terapię</li> </ul> <p>Kryteria oporności na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie miejscowymi kortykosteroidami <math>\geq 8</math> tygodni w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, z brakiem odpowiedzi lub odpowiedzią przemijającą; 8 tygodni leczenia obejmowało 4 tygodnie terapii najsilniejszymi kortykosteroidami miejscowymi (np. propionian klobetazolu)</li> <li>stosowanie standardowych środków pielęgnujących skórę, w tym emolientów i środków ochronnych, bez istotnej poprawy</li> <li>unikanie czynników drażniących i alergenów (jeśli zidentyfikowane), bez istotnej poprawy</li> <li>wykluczone inne stany chorobowe, które mogą przypominać CHE</li> <li>wiek 18-75 lat</li> <li>wykluczenie alternatywnych rozpoznań (zakaźne dermatozy, łuszczyca i aktywne zapalenie kontaktowe skóry)</li> <li>wykonanie naskórkowego testu płatkowego (ang. <i>patch test</i>) w okresie 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować <math>\geq 2</math> różne metody antykoncepcji na miesiąc przed, w trakcie i miesiąc po interwencji stosowanej w badaniu, kobiety musiały również raz w miesiącu wykonywać test ciąży</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczyca, atopowe zapalenie skóry leczone lekami na receptę</li> <li>aktywna bakteryjna, grzybicza lub wirusowa infekcja rąk</li> <li>alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk przy braku możliwości unikania alergenu</li> <li>inne choroby skóry, które mogą mieć wpływ na prowadzenie badania lub jego wyniki</li> <li>ALT i/lub AST <math>&gt; 250\%</math> GGN</li> <li>trójglicerydy <math>&gt; 200\%</math> GGN</li> <li>cholesterol lub LDL <math>&gt; 200\%</math> GGN</li> <li>hemoglobina <math>&lt; \text{DGN}</math></li> <li>wynik skali CES-D (<i>Centre for Epidemiological Studies Depression scale</i>) <math>\geq 20</math></li> <li>poważne zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie</li> <li>stosowanie innego leku będącego w fazie badań w okresie 2 poprzednich miesięcy</li> <li>fototerapia UVB, PUVA lub radioterapia promieniami X, kortykosteroidy systemowe, retinoidy lub immunosupresanty w okresie poprzednich 4 tygodni</li> <li>leki wykazujące interakcje (<i>drug-drug interactions</i>), tj. azole systemowe, erytromycyna lub klarytromycyna, simwastatyna lub dziurawiec, w okresie poprzednich 2 tygodni</li> <li>stosowanie retinoidów (doustnie lub miejscowo do rąk) lub suplementy witaminowe zawierające <math>&gt; 2000</math> IU witaminy A</li> <li>znana nadwrażliwość na retinoidy lub jakikolwiek składnik badanego leku lub rozpoznany niedobór odporności</li> </ul>
<b>Badanie Bissonnette 2010</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian w próbie BACH, a następnie nawrót choroby (osiągnięcie <math>\geq 75\%</math> wyjściowego wyniku zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych [mTLSS]) w okresie 24 tygodni od zakończenia terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano dodatkowych kryteriów wyłączenia niż wyjściowe z próby BACH</li> </ul>

### 1.6.2.1. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W odnalezionym badaniu uwzględniono 21 pacjentów stosujących alitretynoinę w dawce 10 mg, 49 chorych, którym podawano ten lek w dawce 30 mg oraz 47 pacjentów otrzymujących placebo.

Szczegółową wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną chorych włączonych do próby przedstawia poniższa tabela.



Tabela 42. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Bissonnette 2010.

Cecha	ALI 10 mg (N = 21)	ALI 30 mg (N = 49)	PBO (N = 47)	
Średni wiek [lata]	49,0	52,0	50,4	
Liczba mężczyzn (%)	15* (71,4%)	25* (51,0%)	24* (51,1%)	
Rasa biała, n (%)	20* (95,2%)	48* (98,0%)	47 (100%)	
Wyjściowa ocena ciężkości choroby wg PGA (%)	ciężka	10* (47,6%)	34* (69,4%)	29* (61,7%)
	umiarkowana	9* (42,9%)	15* (30,6%)	18* (38,3%)
	łagodna	1* (4,8%)	0	0
	nikłe zmiany	1* (4,8%)	0	0
Rodzaj wyprysku rąk, n (%)	hiperkeratotyczny	18* (85,7%)	45* (91,8%)	34* (72,3%)
	potnicowy	4* (19,0%)	9* (18,4%)	9* (19,1%)
	na opuszkach palców	5* (23,8%)	15* (30,6%)	15* (31,9%)
	inny	3* (14,3%)	5* (10,2%)	16* (34,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średni wiek chorych włączonych do próby wynosił około 50 lat. Tylko w grupie alitretynoiny stosowanej w dawce 10 mg mężczyźni stanowili większość analizowanych chorych (71,4%) – w pozostałych grupach rozkład płci był bliski 1:1. Większość pacjentów (98%) stanowiły osoby rasy białej z nasileniem choroby wg PGA ocenionym na umiarkowany lub ciężki. Stan chorobowy został oceniony jako ciężki u 47,6%, 69,4% i 61,7% pacjentów odpowiednio z grup ALI 10 mg, ALI 30 mg i PBO. U chorych przeważała hiperkeratotyczna postać choroby (83%).

### 1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorych z badania *BACH*, u których stwierdzono zupełne lub prawie zupełne ustąpienia zmian w grupach alitretynoiny, poddano randomizacji po wystąpieniu nawrotu do tych samych dawek leku (10 lub 30 mg) lub placebo w stosunku 2:1. Chorych wykazujących taką samą ocenę w grupach placebo przypisywano ponownie do grupy placebo. W próbie nie dopuszczono możliwości redukcji dawek alitretynoiny, ale w przypadku pojawienia się zdarzeń niepożądanych możliwe było przerwanie leczenia. Zarówno aktywna interwencja, jak placebo były podawane doustnie podczas posiłku. Terapię stosowano przez 12 lub 24 tygodni, co było zależne od uzyskiwanej odpowiedzi. W badaniu nie zezwolono na stosowanie innego miejscowego lub ogólnoustrojowego leczenia schorzenia – pacjenci mogli jedynie używać standardowe emolienty (według potrzeb).

Szczegółowe informacje o stosowanej w badaniu terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Opis interwencji stosowanej w badaniu Bissonnette 2010.

Badanie	Interwencja	Kontrola
<p><i>Bissonnette 2010</i></p>	<p><b>alitretynoina</b> w dawce 10 lub 30 mg, doustnie podczas posiłku, stosowana do 24 tygodni; redukcje dawki nie były dozwolone, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dopuszczano przerwanie leczenia</p> <p>chorzy, u których stwierdzono całkowite ustąpienie lub prawie całkowite ustąpienie objawów wg PGA po 12 tygodniach kończyli leczenie, pozostali kontynuowali je do 24 tygodnia</p> <p>chorzy otrzymywali także standardowe emolienty, stosowane kilka razy na dzień</p>	<p><b>placebo</b>, doustnie, podczas posiłku, stosowane do 24 tygodni</p> <p>chorzy otrzymywali także standardowe emolienty, stosowane kilka razy na dzień</p>
<p><b>leczenie zabronione:</b> leczenie miejscowe lub ogólnoustrojowe na przewlekły wyprysk rąk</p>		

#### 1.6.4. Skuteczność kliniczna

##### 1.6.4.1. Ocena zmian chorobowych wg skali PGA

Głównym punktem końcowym analizowanego badania był odsetek pacjentów z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian według całościowej oceny przeprowadzanej przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*) w momencie zakończenia terapii (EOT, a ang. *end of therapy*, w 12. lub 24. tygodniu terapii w zależności od momentu wystąpienia u pacjentów zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej – zachowano podział przedstawiony w badaniu, w którym zestawiono poszczególne dawki alitretynoiny z placebo w obrębie podgrup wcześniejszego leczenia stosowanego w próbie *BACH*. Zaprezentowano także wyniki dla ogólnej liczby chorych, którym przydzielono do grupy placebo (zarówno z grup alitretynoiny, jak i grupy placebo w próbie *BACH*).

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg PGA; ALI 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie Bissonnette 2010.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO, chorzy wcześniej otrzymujący ALI 10 mg</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	21	10 (47,6%)	10	1 (10%) <sup>^</sup>	4,76 (0,70; 32,25) p = 0,1098	<b>0,38 (0,09; 0,66)</b> p = 0,0092
<b>ALI 30 mg vs PBO, chorzy wcześniej otrzymujący ALI 30 mg</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	49	39 (79,6%)	24	2 (8%) <sup>^</sup>	<b>19,10 (2,79; 130,81)</b> NNT = 2 (2; 2) p = 0,0027	<b>0,75 (0,62; 0,89)</b> p < 0,0001
<b>ALI 10 mg, chorzy wcześniej otrzymujący ALI 10 mg vs PBO (łącznie liczba pacjentów z grupy PBO)</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	21	10 (47,6%)	47	12 (25,5%)	1,87 (0,96; 3,62) p = 0,0654	0,22 (-0,03; 0,47) p = 0,0801
<b>ALI 30 mg, chorzy wcześniej otrzymujący ALI 30 mg vs PBO (łącznie liczba pacjentów z grupy PBO)</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	49	39 (79,6%)	47	12 (25,5%)	<b>3,12 (1,87; 5,18)</b> NNT = 2 (2; 3) p < 0,0001	<b>0,54 (0,37; 0,71)</b> p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w łącznej liczbie pacjentów przypisanych do placebo wyniósł 25,5% (12/47).

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych był blisko 5-krotnie większy w grupie alitretynoiny w dawce 10 mg niż placebo, ale ze względu na małą liczebność grup wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej, RB = 4,76 (95% CI: 0,70; 32,25), p = 0,1098. Natomiast w podgrupie chorych otrzymujących przed nawrotem choroby alitretynoinę w dawce 30 mg, u których ponownie wdrożono terapię tą samą dawką, uzyskanie takiej oceny wg skali PGA było istotnie częstsze niż u pacjentów z tej podgrupy przypisanych do placebo (odpowied-

nio 80% vs 8%). Prawdopodobieństwo osiągnięcia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych było 19 razy większe –  $RB = 19,10$  (95% CI: 2,79; 130,81),  $p = 0,0027$ ,  $NNT = 2$  (95% CI: 2; 2),  $p < 0,0001$ . Podobne wyniki odnotowano, biorąc pod uwagę wszystkich chorych przydzielonych w próbie do grupy placebo (zarówno z grup alitretynoiny, jak i grupy placebo badania *BACH*):  $RB = 1,87$  (95% CI: 0,96; 3,62),  $p = 0,0654$  dla ALI 10 mg i  $RB = 3,12$  (95% CI: 1,87; 5,18),  $NNT = 2$  (2; 3),  $p < 0,0001$  dla ALI 30 mg.

Ponadto autorzy badania podali, że zupełne ustąpienie zmian chorobowych stwierdzono u 2 (20%) pacjentów leczonych ponownie alitretynołą w dawce 10 mg (w tym u 3 taką ocenę wg PGA stwierdzono w 12. tygodniu leczenia), u 21 (43%) chorych leczonych ponownie alitretynołą w dawce 30 mg (w tym 21 taką ocenę wg PGA stwierdzono w 12. tygodniu leczenia) oraz u 9/13 (69%) pacjentów z grupy placebo, którzy wcześniej w badaniu *BACH* także otrzymywali placebo.

#### 1.6.4.1.1. Ocena zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych próby *Bissonnette 2010*

Dodatkowo z raportu *NICE 2008* do próby *Bissonnette 2010* przedstawiono informacje o ocenie zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych dla alitretynoiny w dawce 30 mg. Dane te zamieszczono z uwagi na wykorzystanie ich w części ekonomicznej analizy leku, jednak nie przeprowadzono dla nich oceny statystycznej, którą wykonano tylko dla wartości podanych w głównej publikacji.

*Tabela 45. Odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami oceny zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych; alitretynoina 30 mg; badanie Bissonnette 2010.*

Kategoria oceny wg PGA	Okres obserwacji					
	tydzień 4	tydzień 8	tydzień 12	tydzień 16	tydzień 20	tydzień 24
<b>ALI 30 mg</b>						
zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian	19,1%	47,9%	42,9%	71,4%	69,4%	79,6%
zmiany łagodne	36,2%	31,3%	46,9%	18,4%	16,3%	8,2%
zmiany umiarkowane	34,0%	18,8%	6,1%	6,1%	10,2%	4,1%
zmiany ciężkie	10,6%	2,1%	4,1%	4,1%	4,1%	8,2%

### 1.6.4.2. Ocena zmian chorobowych wg PaGA

W badaniu oceniono również odsetek chorych uzyskujących zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych wg całościowej oceny stanu zdrowia przez pacjenta (PaGA, z ang. *Patient Global Assessment*). Liczby i odsetki chorych z taką oceną zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg skali PaGA; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie Bissonnette 2010.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	21	8 (38,1%)	47	12* (25,5%)	1,49 (0,72; 3,10) p = 0,2839	0,13 (-0,12; 0,37) p = 0,3094
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	49	37 (75,5%)	47	12* (25,5%)	<b>2,96 (1,77; 4,94)</b> <b>NNT = 3 (2; 4)</b> <b>p &lt; 0,0001</b> <b>p &lt; 0,001^</b>	<b>0,50 (0,33; 0,67)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ informacje przedstawione w badaniu.

Wartości odsetka chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg całościowej oceny stanu zdrowia przez pacjenta były zbliżone do wyników wykorzystujących ocenę stanu chorego przez lekarza (PGA). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupą alitretynoiny w dawce 10 mg, która została wdrożona ponownie, w odniesieniu do placebo (38,1% vs 25,5%). Z kolei częstość uzyskiwania takiej oceny wg PaGA podczas ponownego leczenia większą dawką alitretynoiny była znamienne, około 3-krotnie większa niż w grupie placebo, odpowiednio 75,5% vs 25,5%, RB = 2,96 (95% CI: 1,77; 4,94), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

### 1.6.4.3. Zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych

W analizowanej próbie przedstawiono również ocenę zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS, z ang. *modified total lesion symptom score*). Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zmiana skali mTLSS; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie Bissonnette 2010.

Badanie	Zmiana skali mTLSS [%]				MD (95% CI)*	p
	N	ALI 30 mg	N	PBO		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	21	mediana: -70,9%	47	mediana: -42,9%	-	bd.

Badanie	Zmiana skali mTLSS [%]				MD (95% CI)*	p
	N	ALI 30 mg	N	PBO		
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	49	mediana: -92,4%	47	mediana: -42,9%	-	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w grupach alitretynoiny (10 lub 30 mg), jak i placebo odnotowano zmniejszenie całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS, odpowiednio o około 71%, 92% i 43%. W badaniu nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej obserwowanych różnic.

#### 1.6.4.4. Rozległość zmian chorobowych

W próbie *Bissonnette 2010* przedstawiono także dane na temat oceny stopnia rozległości choroby (ang. *extent of disease*), opisującego odsetek powierzchni rąk (strony dłoniowej i grzbietowej) zajęte zmianami wypryskowymi. Informacje o obserwowanym zmniejszeniu rozległości zmian chorobowych przedstawiono poniżej.

Tabela 48. Zmiana rozległości zmian chorobowych; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie *Bissonnette 2010*.

Badanie	Zmiana stopnia rozległości choroby [%]				MD (95% CI)*	p
	N	ALI 30 mg	N	PBO		
<b>ALI 10 mg vs PBO</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	21	mediana: -47%	47	mediana: -43%	-	bd.
<b>ALI 30 mg vs PBO</b>						
<i>Bissonnette 2010</i>	49	mediana: -90%	47	mediana: -43%	-	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ informacje przedstawione w badaniu.

Zmniejszenie rozległości zmian chorobowych było większe w grupie pacjentów stosujących alitretynoinę w dawce 30 mg w odniesieniu do mniejszej dawki tego leku i placebo – wniosła odpowiednio 90%, 47% i 43%. Autorzy badania nie podali informacji o istotności różnic obserwowanych między wyróżnionymi grupami.

#### 1.6.4.5. Czas do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych

Medianę czasu do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych udało się ustalić jedynie dla pacjentów leczonych alitretynołą w dawce 30 mg – wyniosła ona 85 (95% CI: 57; 112) dni. W pozostałych grupach ten punkt końcowy nie mógł zostać wiarygodnie oszacowany.

Dlatego w próbie podano także, że pierwszy kwartyl czasu do uzyskania takiej odpowiedzi na leczenie wyniósł 56 (95% CI: 31; 58) dni dla alitretynoiny w dawce 30 mg, 144 (95% CI: 85; 182) dni w grupie alitretynoiny w dawce 10 mg oraz 178 (95% CI: 141; -) dni w grupie placebo.

### 1.6.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Bissonnette 2010* podali, że alitretynoina była dobrze tolerowana przez pacjentów. W poniższej tabeli zestawiono AEs, które odnotowano podczas trwania próby.

Tabela 49. Poszczególne AEs; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, po niepowodzeniu leczenia alitretynoiną, badanie *Bissonnette 2010*.

AEs	Interwencja n (%)	Kontrola n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>ALI 10 mg vs PBO, N = 21 vs N = 45</b>				
jakiegokolwiek AEs	9* (42,9%)	12* (26,1%)	1,61 (0,80; 3,21) p = 0,1789	0,16 (-0,09; 0,41) p = 0,2007
AEs związane z leczeniem	5* (23,8%)	8* (17,4%)	1,34 (0,50; 3,60) p = 0,5630	0,06 (-0,15; 0,27) p = 0,5801
ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	1*^ (4,8%)	0 (0%)	6,27 (0,27; 147,86) p = 0,2548	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3940
ciężkie AEs związane z leczeniem	0 (0%)	0 (0%)	-	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (9,5%*)	2 (4,3%*)	2,14 (0,32; 14,19) p = 0,4294	0,05 (-0,09; 0,19) p = 0,4746
AEs prowadzące do zgonu	1* (4,8%)	0 (0%)	6,27 (0,27; 147,86) p = 0,2548	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3940
zapalenie śluzówki nosa i gardła	1* (4,8%)	2* (4,3%)	1,07 (0,10; 11,17) p = 0,9540	0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9546
grypa	0 (0%)	1* (2,2%)	0,70 (0,03; 16,43) p = 0,8228	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5894
katar	0 (0%)	0 (0%)	-	-
zapalenie oskrzeli	0 (0%)	0 (0%)	-	-
zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0%)	0 (0%)	-	-
rumień	1* (4,8%)	0 (0%)	6,27 (0,27; 147,86) p = 0,2548	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3940
wyprysk	0 (0%)	1* (2,2%)	0,70 (0,03; 16,43) p = 0,8228	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5894
zapalenie skóry	1* (4,8%)	1* (2,2%)	2,14 (0,14; 32,63) p = 0,5833	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,6213
suchość skóry	0 (0%)	0 (0%)	-	-
ból głowy	0 (0%)	0 (0%)	-	-
suchość warg	0 (0%)	1* (2,2%)	0,70 (0,03; 16,43) p = 0,8228	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5894
nudności	0 (0%)	0 (0%)	-	-
zapalenie okrężnicy	0 (0%)	1* (2,2%)	0,70 (0,03; 16,43) p = 0,8228	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5894



AEs	Interwencja n (%)	Kontrola n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
suchość w ustach	1* (4,8%)	1* (2,2%)	2,14 (0,14; 32,63) p = 0,5833	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,6213
podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej	0 (0%)	0 (0%)	-	-
podwyższony poziom trójglicerydów we krwi	1* (4,8%)	0 (0%)	6,27 (0,27; 147,86) p = 0,2548	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3940
<b>ALI 30 mg vs PBO, N = 50 vs N = 46</b>				
jakikolwiek AEs	22* (44,0%)	12* (26,1%)	1,65 (0,93; 2,94) p = 0,0887	0,17 (-0,02; 0,36) p = 0,0719
AEs związane z leczeniem	16* (32,0%)	8* (17,4%)	1,80 (0,85; 3,80) p = 0,1230	0,14 (-0,03; 0,31) p = 0,1028
ciężkie ( <i>serious</i> ) AEs	2*^ (4,0%)	0 (0%)	4,51 (0,22; 91,50) p = 0,3267	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2377
ciężkie AEs związane z leczeniem	2*^ (4,0%)	0 (0%)	4,51 (0,22; 91,50) p = 0,3267	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2377
AEs prowadzące do przerwania leczenia	2* (4,0%)	2* (4,3%)	0,90 (0,13; 6,13) p = 0,9143	0,00 (-0,09; 0,08) p = 0,9145
AEs prowadzące do zgonu	0 (0%)	0 (0%)	-	-
zapalenie śluzówki nosa i gardła	2* (4,0%)	2* (4,3%)	0,90 (0,13; 6,13) p = 0,9143	0,00 (-0,09; 0,08) p = 0,9145
grypa	1* (2,0%)	1* (2,2%)	0,90 (0,06; 13,97) p = 0,9400	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9401
katar	1* (2,0%)	0 (0%)	2,71 (0,11; 64,79) p = 0,5390	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4777
zapalenie oskrzeli	1* (2,0%)	0 (0%)	2,71 (0,11; 64,79) p = 0,5390	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4777
zakażenie górnych dróg oddechowych	1* (2,0%)	0 (0%)	2,71 (0,11; 64,79) p = 0,5390	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4777
rumień	6* (12,0%)	0 (0%)	11,73 (0,68; 202,44) p = 0,0903	<b>0,12 (0,02; 0,22)</b> <b>p = 0,0146</b>
wyprysk	1* (2,0%)	1* (2,2%)	0,90 (0,06; 13,97) p = 0,9400	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9401
zapalenie skóry	0 (0%)	1* (2,2%)	0,30 (0,01; 7,20) p = 0,4583	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4528
suchość skóry	1* (2,0%)	0 (0%)	2,71 (0,11; 64,79) p = 0,5390	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4777
ból głowy	7* (14,0%)	0 (0%)	13,53 (0,79; 230,37) p = 0,0717	<b>0,14 (0,04; 0,24)</b> <b>p = 0,0070</b>
suchość warg	1* (2,0%)	1* (2,2%)	0,90 (0,06; 13,97) p = 0,9400	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9401
nudności	1* (2,0%)	0 (0%)	2,71 (0,11; 64,79) p = 0,5390	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4777

AEs	Interwencja n (%)	Kontrola n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
zapalenie okrężnicy	0 (0%)	1* (2,2%)	0,30 (0,01; 7,20) p = 0,4583	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4528
suchość w ustach	2* (4,0%)	1* (2,2%)	1,80 (0,17; 19,19) p = 0,6264	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6152
podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej	1* (2,0%)	0 (0%)	2,71 (0,11; 64,79) p = 0,5390	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4777
podwyższony poziom trójglicerydów we krwi	0 (0%)	0 (0%)	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ ostra niewydolność serca, która doprowadziła do zgonu chorego (ALI 10 mg), niezwiązana z leczeniem; tętniak aorty i choroba wieńcowa (ALI 30 mg) uznane związane w małym stopniu (*remote relationship*) z prowadzonym leczeniem.

W przypadku żadnego z obserwowanych AEs nie stwierdzono istotnych różnic między alitretynoiną (w żadnej ze stosowanych dawek) względem placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano u pojedynczych chorych. AEs doprowadziły do zakończenia leczenia u 6 pacjentów (po 2 w każdej z grup). Tylko w grupie alitretynoiny w dawce 10 mg u jednego chorego odnotowano AEs prowadzące do zgonu. We wszystkich analizowanych grupach odnotowano suchość warg i zapalenie śluzówki nosa i gardła. Najczęściej występującymi AEs był ból głowy, który stwierdzono u 14% chorych leczonych alitretynoiną w dawce 30 mg. Autorzy badania podali, że obserwowane nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych były typowe dla stosowania retinoidów.

## 1.7. Badania z randomizacją – porównanie dwóch dawek alitretynoiny

### 1.7.1. Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które porównywało farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek alitretynoiny – 10 i 30 mg (*Schmitt-Hoffmann 2011*).

Było to jednośrodkowe badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym przewlekłym wypryskiem rąk i brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię silnymi miejscowymi kortykosteroidami. Szczegółowe informacje o metodyce analizowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Charakterystyka metodyki badania RCT porównującego ALI 10 mg z ALI 30 mg.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Schmitt-Hoffmann 2011</i>	brak	IIA/4 (R1;B2;W1)	do 24 tygodni	nie	16 vs 16	skuteczność: ITT bezpieczeństwo: ITT	1 (Holandia)	Basilea Pharmaceutica International Ltd.

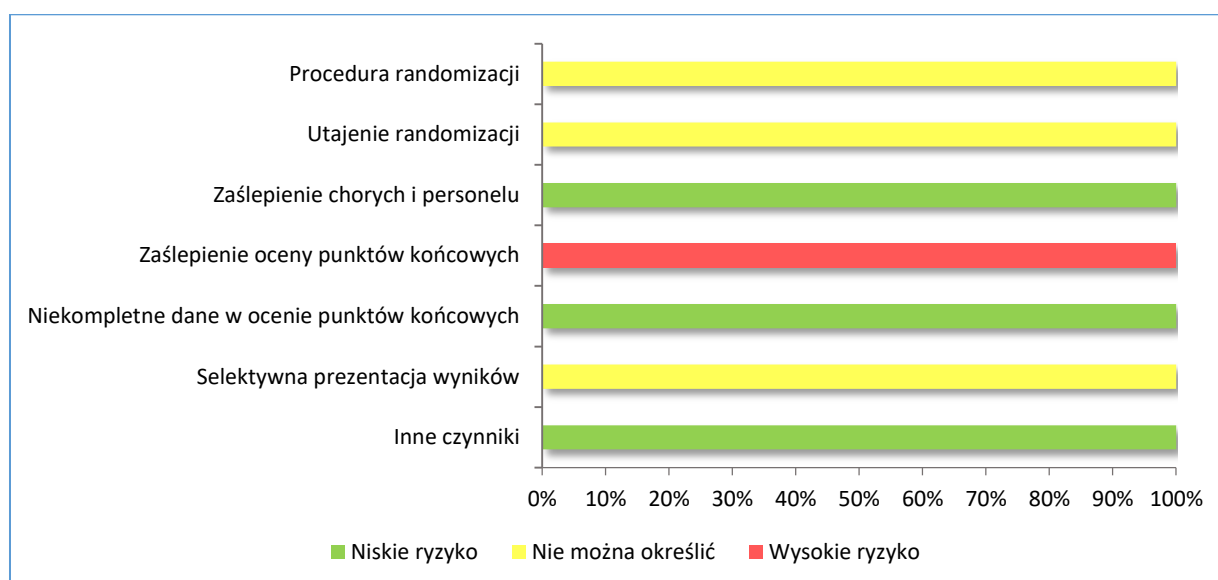
W badaniu nie założono żadnej formalnej hipotezy mającej na celu wykazanie równoważności lub wyższości jednej z dawek leku, nie przeprowadzono też formalnego oszacowania wielkości próby. Jakość analizowanego badania oceniono zgodnie z wytycznymi Cochrane (ocena „*risk of bias*”). Z uwagi na brak dostępu do protokołu badania oraz brak szczegółowego opisu randomizacji ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zakresie oceny procedury i utajnienia randomizacji oraz selektywnej prezentacji wyników oceniono jako niejednoznaczne. Jako wysokie oceniono ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych, natomiast jako niskie dotyczące niekompletności wyników oraz zaślepienia pacjentów i personelu medycznego. Nie odnaleziono dodatkowych czynników, które mogłyby prowadzić do zmniejszenia wiarygodności analizowanych prób. Tabela i wykres zamieszczone poniżej ilustrują przeprowadzoną ocenę.

Tabela 51. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Element oceny	Ryzyko <i>bias</i>	Uzasadnienie
Procedura randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>niejednoznaczne</b>	W badaniu nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat zastosowanego procesu randomizacji.
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>niejednoznaczne</b>	W badaniu nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat zastosowanego procesu randomizacji.
Zaślepienie pacjentów	<b>niskie</b>	podwójne

Element oceny	Ryzyko <i>bias</i>	Uzasadnienie
i personelu medycznego ( <i>performance bias</i> )	niskie	
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	wysokie	Brak zaślepienia oceny punktów końcowych.
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	niskie	Badanie przerwał tylko jeden chory (6,3%) z grupy ALI 10 mg.
Selektywna prezentacja wyników ( <i>reporting bias</i> )	niejednoznaczne	Brak dostępu do protokołu badania.
Inne czynniki ( <i>other bias</i> )	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych czynników swoistych dla badania, o potencjalnym wpływie na ryzyko błędu systematycznego.

Wykres 27. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011.



Z badania wykluczono tylko jednego pacjenta, który był przypisany do terapii alitretynoiną w dawce 10 mg na dzień, ale odmówił dalszego przyjmowania leczenia po 2 tygodniach terapii. W próbie nie podano informacji o pacjentach utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*), nie przedstawiono też danych, na podstawie których można byłoby wnioskować, że żaden z pacjentów nie został utracony z obserwacji. Dokładny przepływ pacjentów w badaniu zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 52. Przepływ chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011.

Etap badania	Schmitt-Hoffmann 2011	
	ALI 10 mg	ALI 30 mg
Skryning	43	
Randomizacja	16	16
Populacja ITT (oceny skuteczności i bezpieczeństwa)	16 (100%)	16 (100%)
Przedwczesne zakończenie badania	1/16 (6,3%*)	0/16 (0%)
Ukończenie badania	15/16 (93,7%*)	16/16 (100%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 1.7.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.7.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Schmitt-Hoffmann 2011* włączono dorosłych chorych obu płci z przewlekłym wypryskiem rąk, który utrzymywał się co najmniej 6 miesięcy od momentu diagnozy, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wymagano przy tym wykluczenia alternatywnych jednostek chorobowych m.in. łuszczycy.

Kryteria wykluczające z udziału w badaniu stanowiły przede wszystkim jednostki chorobowe, np. grzybicza infekcja rąk czy alergiczne zapalenia skóry rąk, a także określone wartości parametrów laboratoryjnych. Pacjenci nie mogli także otrzymywać określonego rodzaju leczenia lub liczby leków w fazie badań przed włączeniem do próby oraz preparatów, które mogłyby mieć wpływ na interwencje oceniane w badaniu. W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w analizowanej próbie.

Tabela 53. Kryteria selekcji chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Charakterystyka choroby i metod leczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki lub umiarkowany przewlekły wyprysk rąk (CHE), utrzymujący się <math>\geq 6</math> miesięcy od momentu diagnozy, oporny na silne miejscowe kortykosteroidy (w tym miejscowe steroidy klasy 1, stosowane przez <math>\geq 4</math> tygodnie w ciągu poprzednich 6 miesięcy lub nietolerowane lub przeciwwskazane; oporność zdefiniowano jako brak odpowiedzi, odpowiedź przejściową lub brak tolerancji leków)</li> <li>wykluczenie alternatywnych diagnoz (zakaźne dermatozy, łuszczycy i aktywne zapalenie kontaktowe skóry)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczycy, atopowe zapalenie skóry leczone lekami na receptę</li> <li>aktywna bakteryjna, grzybicza lub wirusowa infekcja rąk</li> <li>alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk przy niemożliwym unikaniu alergenu</li> <li>inne choroby skóry, które mogą mieć wpływ na prowadzenie badania lub jego ocenę</li> <li>fototerapia UVB, psoralen i PUVA lub radioterapia promieniami X, kortykosteroidy systemowe, retinoidy lub immunosupresanty w okresie poprzednich 4 tygodni</li> <li>terapia lekami o potencjale interakcji typu lek-lek (<i>drug-drug interactions</i>), tj. azole systemowe, erytromycyna lub klarytromycyna, simwastatyna lub dziurawiec, w okresie poprzednich 2 tygodni</li> </ul>

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoczesne stosowanie retinoidów (doustnie lub miejscowo do rąk) lub suplementy witaminowe zawierające &gt; 2000 IU witaminy A</li> <li>• znana nadwrażliwość na retinoidy lub jakiegokolwiek składnik badanego leku lub znana immunosupresja</li> </ul>
Pozostałe kryteria	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-75 lat</li> <li>• mężczyźni lub kobiety (w wieku pomenopauzalnym, lub poddane chirurgicznej sterylizacji bądź w wieku przedmenopauzalnym, stosujące dwie metody antykoncepcji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT i/lub AST &gt; 250% GGN</li> <li>• trójglicerydy &gt; 200% GGN</li> <li>• cholesterol lub LDL &gt; 200% GGN</li> <li>• hemoglobina &lt; DGN</li> <li>• leczenie ≥ 3 (mężczyźni) lub ≥ 2 (kobiety) lekami w fazie badań w ciągu 10 miesięcy przed włączeniem</li> <li>• poważne zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie</li> </ul>

### 1.7.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono łącznie 32 pacjentów – po 16 pacjentów do każdej z ocenianych dawek alitretynoiny. Jak zaznaczyli autorzy próby wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane, z wyjątkiem większego odsetka mężczyzn w grupie ALI 10 mg (81,3% vs 43,8%) oraz wieku, w grupie ALI 30 mg byli starsi pacjenci (54,0 vs 42,1 lat). Autorzy badania odnotowali zauważalne różnice także w przypadku rozkładu typów CHE. W grupie ALI 10 mg przeważał wyprysk na opuszkach palców i inne jego rodzaje (po 43,8%), a w grupie ALI 30 mg – hiperkeratotyczny i na opuszkach palców (odpowiednio 62,5% i 56,3%). W grupie ALI 10 mg średni czas od momentu diagnozy był krótszy w porównaniu do grupy ALI 30 mg (odpowiednio 5,73 vs 7,18 lat). W grupie ALI 30 mg odsetek chorych z ciężkim nasileniem choroby był większy niż w grupie ALI 10 mg, 75,0% vs 43,8%, w której przeważali pacjenci z chorobą umiarkowaną (56,3% vs 25,0%). Wszyscy włączeni pacjenci byli rasy białej.

Szczegółową wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną chorych włączonych do próby przedstawia poniższa tabela.

Tabela 54. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011.

Cecha	ALI 10 mg (N = 16)	ALI 30 mg (N = 16)
Średni wiek [lata]	42,1	54,0
Liczba mężczyzn (%)	13* (81,3%)	7* (43,8%)
Rasa biała (%)	16 (100%)	16 (100%)
Średnia masa ciała [kg]	81,13	80,31
Średni wzrost [cm]	177,2	169,4

Cecha	ALI 10 mg (N = 16)	ALI 30 mg (N = 16)	
Średni czas trwania choroby od momentu diagnozy [lata]	5,73	7,18	
Rodzaj wyprysku rąk, n (%)	hiperkeratotyczny	5* (31,3%)	10* (62,5%)
	potnicowy	6* (37,5%)	3* (18,8%)
	na opuszkach palców	7* (43,8%)	9* (56,3%)
	inny	7* (43,8%)	3* (18,8%)
Wyjściowa ocena ciężkości choroby wg PGA, n (%)	umiarkowana	9* (56,3%)	3* (25,0%)
	ciężka	7* (43,8%)	12* (75,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 1.7.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Schmitt-Hoffmann 2011* chorzy zostali przypisani do terapii doustną alitretynoiną w dawce 10 lub 30 mg. Szczegółowe informacje o stosowanej w badaniu terapii przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 55. Opis interwencji stosowanej w badaniu *Schmitt-Hoffmann 2011*.

Badanie	ALI 10 mg	ALI 30 mg
<i>Schmitt-Hoffmann 2011</i>	alitretynoina podawana doustnie w dawce 10 mg (1 × 10 mg + 1 × kapsułka PBO)	alitretynoina podawana doustnie w dawce 30 mg (1 × 20 mg + 1 × 10 mg)
	Wymagano, aby przed standardowym śniadaniem kontynentalnym, które należało spożyć w ciągu 30 min, pacjenci byli na czczo przez noc przez co najmniej 10 godzin. Alitretynoina musiała być podana w ciągu 5 minut od zakończenia śniadania, a następnie pacjenci musieli być na czczo przez 5 godzin.	

### 1.7.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Schmitt-Hoffmann 2011* w ramach oceny skuteczności klinicznej przeanalizowano dwa punkty końcowe – częstość uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych, który stanowił główny punkt końcowy próby oraz rozległość zmian chorobowych.

#### 1.7.4.1. Ocena zmian chorobowych wg PGA

Głównym punktem końcowym analizowanego badania był odsetek pacjentów uzyskujących zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych według całościowej oceny przeprowadzanej przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*). Informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg PGA; ALI 10 mg vs ALI 30 mg; badanie Schmitt-Hoffmann 2011.

Badanie	ALI 10 mg		ALI 30 mg		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Schmitt-Hoffmann 2011	16	2* (12,5%)	16	10* (62,5%)	<b>0,20 (0,05; 0,77)</b> <b>p = 0,0195</b>	<b>-0,50 (-0,79; -0,21)</b> <b>NNH = 2 (2; 5)</b> <b>p = 0,0006</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych z badania *Schmitt-Hoffmann 2011* można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych było 80% mniejsze podczas terapii alitretynołą w dawce 10 mg niż podczas podawania chorym dawki 30 mg, RB = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,77), NNH = 2 (95% CI: 2; 5), p = 0,0195.

#### 1.7.4.2. Rozległość zmian chorobowych

W próbie *Schmitt-Hoffmann 2011* oceniono również rozległość zmian chorobowych (ang. *extent of disease*). Dane o zaobserwowanej redukcji zaawansowania choroby u pacjentów zamieszczono w tabeli.

Tabela 57. Zmiana rozległości zmian chorobowych; ALI 10 mg vs ALI 30 mg; badanie Schmitt-Hoffmann 2011.

Badanie	N	Zmiana rozległości zmian chorobowych [%]		MD (95% CI)*	p
		ALI 10 mg	ALI 30 mg		
Schmitt-Hoffmann 2011	21	mediana: -25,9%	47 mediana: -89,4%	-	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Redukcja rozległości zmian chorobowych była prawie 4-krotnie większa podczas terapii alitretynołą w dawce 30 mg w porównaniu do dawki 10 mg, odpowiednio -89,4% vs -25,9%. Autorzy badania nie przedstawili jednak informacji o istotności obserwowanych różnic.

#### 1.7.5. Bezpieczeństwo

W badaniu *Schmitt-Hoffmann 2011* dane na temat bezpieczeństwa zbierano w trakcie 24 tygodni terapii i przez 16 tygodni po jej zakończeniu. Autorzy badania podkreślili, że alitretynoina była bardzo dobrze tolerowana, a częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) była ogółem niska. Najczęstszym AE był ból głowy (we wszystkich przypadkach w stopniu łagodnym), który wystąpił u 50% chorych z grupy alitretynoiny w dawce 30 mg i 43,8% pacjentów otrzymujących ten lek w dawce 10 mg. Inne obserwowane AE były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania retinoidów i ustąpiły po przerwaniu prowadzonej terapii. Nie



stwierdzono ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, wycofania pacjentów z badania z powodu AEs, ani zgonów. Nie odnotowano także klinicznie istotnych zmian oznak życiowych, punktacji CES-D oraz wyników badań EKG.

W publikacji podano także, że obserwowane zmiany refrakcji i ostrości wzroku były zgodne z oczekiwaniami względem badanej populacji, łącznie z jednym przypadkiem zaćmy na początku i na końcu leczenia. Suchość i dyskomfort oczu stwierdzono u 3 chorych na początku badania – w ciągu trwania próby nie stwierdzono nowych objawów związanych z suchością oczu. Wyprysk na powiekach związany z podrażnieniem spojówek odnotowano u 1 chorego, u którego nie występowały objawy suchości oczu. Ani na początku, ani na końcu leczenia nie stwierdzono nieprawidłowości w elektretinogramach.

Szczegółowe informacje o częstości poszczególnych AEs zestawiono w tabeli poniżej – w żadnym z nich nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi dawkami leku.

Tabela 58. Poszczególne AEs; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, po niepowodzeniu leczenia alitretynoina, badanie Schmitt-Hoffmann 2011.

AEs	ALI 10 mg (N = 16)	ALI 30 mg (N = 16)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	n (%)		
AEs ogółem	15 (93,8%)	15 (93,8%)	1,00 (0,84; 1,20) p = 1,0000	0,00 (-0,17; 0,17) p = 1,0000
ból głowy	7 (43,8%)	8 (50,0%)	0,88 (0,42; 1,84) p = 0,7239	-0,06 (-0,41; 0,28) p = 0,7226
zaczerwienienie	2 (12,5%)	7 (43,8%)	0,29 (0,07; 1,17) p = 0,0817	<b>-0,31 (-0,60; -0,02)</b> <b>p = 0,0360</b>
zapalenie śluzówki nosa i gardła	4 (25,0%)	2 (12,5%)	2,00 (0,42; 9,42) p = 0,3806	0,13 (-0,14; 0,39) p = 0,3588
zmęczenie	4 (25,0%)	2 (12,5%)	2,00 (0,42; 9,42) p = 0,3806	0,13 (-0,14; 0,39) p = 0,3588
suchość warg	4 (25,0%)	1 (6,3%)	4,00 (0,50; 31,98) p = 0,1912	0,19 (-0,06; 0,43) p = 0,1306
ból pleców	4 (25,0%)	1 (6,3%)	4,00 (0,50; 31,98) p = 0,1912	0,19 (-0,06; 0,43) p = 0,1306
wysypka	3 (18,8%)	2 (12,5%)	1,50 (0,29; 7,81) p = 0,6300	0,06 (-0,19; 0,31) p = 0,6251
pęknięcia skóry	2 (12,5%)	3 (18,8%)	0,67 (0,13; 3,47) p = 0,6300	-0,06 (-0,31; 0,19) p = 0,6251
ból mięśni	2 (12,5%)	2 (12,5%)	1,00 (0,16; 6,25) p = 1,0000	0,00 (-0,23; 0,23) p = 1,0000
zawroty głowy	3 (18,8%)	0 (0%)	7,00 (0,39; 125,44) p = 0,1863	0,19 (-0,02; 0,40) p = 0,0777
ból stawów	0 (0%)	3 (18,8%)	0,14 (0,01; 2,56) p = 0,1863	-0,19 (-0,40; 0,02) p = 0,0777

AEs	ALI 10 mg (N = 16) n (%)	ALI 30 mg (N = 16) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
wyprysk	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0,50 (0,05; 4,98) p = 0,5544	-0,06 (-0,26; 0,14) p = 0,5419
świąd	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0,50 (0,05; 4,98) p = 0,5544	-0,06 (-0,26; 0,14) p = 0,5419
biegunka	2 (12,5%)	1 (6,3%)	2,00 (0,20; 19,91) p = 0,5544	0,06 (-0,14; 0,26) p = 0,5419
suchość w ustach	2 (12,5%)	1 (6,3%)	2,00 (0,20; 19,91) p = 0,5544	0,06 (-0,14; 0,26) p = 0,5419
obrzęk obwodowy	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0,50 (0,05; 4,98) p = 0,5544	-0,06 (-0,26; 0,14) p = 0,5419
nieprawidłowe odczucia w oku	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0,50 (0,05; 4,98) p = 0,5544	-0,06 (-0,26; 0,14) p = 0,5419
zapalenie gardła	1 (6,3%)	2 (12,5%)	0,50 (0,05; 4,98) p = 0,5544	-0,06 (-0,26; 0,14) p = 0,5419
ból brzucha	0 (0%)	2 (12,5%)	0,20 (0,01; 3,86) p = 0,2867	-0,13 (-0,31; 0,06) p = 0,1890
podwójne widzenie	2 (12,5%)	0 (0%)	5,00 (0,26; 96,59) p = 0,2867	0,13 (-0,06; 0,31) p = 0,1890
choroby grypopodobne	0 (0%)	2 (12,5%)	0,20 (0,01; 3,86) p = 0,2867	-0,13 (-0,31; 0,06) p = 0,1890

## 1.8. Badania bez randomizacji

### 1.8.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono łącznie 12 prób klinicznych bez randomizacji, oceniających alitretynoinę u pacjentów z przewlekłym ciężkim wypryskiem rąk, opornym na terapię miejscowymi kortykosteroidami. Określenie zaawansowania objawów jako ciężkie przedstawiono w kryteriach włączenia populacji lub w opisie badań, przy czym w części włączonych prób klinicznych w charakterystykach wyjściowych zaznaczono, że ostatecznie nie wszyscy pacjenci wykazywali ocenę w skali PGA w stopniu ciężkim. Jedynie w badaniu *Kwon 2016*, przeprowadzonym w populacji koreańskiej, w kryteriach włączenia zaznaczono, że włączano pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wypryskiem rąk. W części badań ponadto określono, że leczenie stosowano zgodnie z zaleceniami ChPL: *FUGETTA (Augustin 2016)*, *PASSION (Thaçi 2016)*, *TOCCATA (Diepgen 2012)* oraz *Politiek 2016*, gdzie wskazania do zastosowania leczenia definiują występowanie objawów w stopniu ciężkim i oporność na miejscowe silne kortykosteroidy. W badaniach wskazywano na oporność na wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, przy czym w *FUGETTA*, *PASSION*, *TOCCATA*, *Kubica 2011*, *Dirschka 2011*, *Gola 2013*, *Gola 2014* oraz *Schindler 2014* zaznaczono, że oporność dotyczyła silnych kortykosteroidów. W badaniu *Urrutia 2016* brak odpowiedzi na silne miejscowe kortykosteroidy potwierdzono w 87,1% przypadków (n = 54).

Większość z włączonych badań była jednoramiennymi, prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi – wyjątek stanowiły retrospektywne próby *Politiek 2016*, *Urrutia 2016* oraz próba *Morris 2016*, gdzie podsumowano zgłoszenia zdarzeń niepożądanych odnotowane po wprowadzeniu leku na rynek (baza danych firmy GSK). W badaniu *FUGETTA* wyróżniono dwa ramiona, w których stosowano różne dawki alitretynoiny (10 mg oraz 30 mg), natomiast w próbie *Politiek 2016* oprócz ramienia alitretynoiny oceniano również ramię z acytretyną (które w niniejszej analizie opisano w rozdziale poświęconemu badaniom dla komparatorów).

Odnalezione próby kliniczne można podzielić na dwie grupy – badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world study*), oraz prospektywne, interwencyjne badania bez randomizacji. W pierwszej grupie znalazły się trzy największe (ponad 600 chorych) prospektywne, wieloośrodkowe badania: *FUGETTA (Augustin 2016)*, *PASSION (Thaçi 2016)* oraz *TOCCATA (Diepgen 2012)*, dwie retrospektywne próby *Politiek 2016* oraz *Urrutia 2016* oraz próba *Kubica 2011*, będąca prospektywnym opisem serii 12 pacjentów leczonych w ramach jednego ośrodka we Francji. Pozostałe próby kliniczne były małymi badaniami, w większości uwzględniającymi po 15 chorych. Wyjątek stanowiła stosunkowo duża próba *Dirschka 2011*, w której uwzględniono 249 chorych z 38 ośrodków z Polski, Niemiec oraz Kanady.

Podsumowanie metodyki odnalezionych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji.

Badanie	Rodzaj próby	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja NICE	Zakres czasowy obserwacji	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej</b>						
<i>FUGETTA (Augustin 2016)</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia typu <i>post-marketing</i>	IVC/6/8	Do 24 tygodni	658	264 (Niemcy)	Stiefel (GSK), Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
<i>PASSION (Thaçi 2016)</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej, <i>pre-test/posttest, post marketing surveillance</i>	IVA/5/8	Do 24 tygodni	631	233 (Niemcy)	Stiefel (GSK)
<i>TOCCATA (Diepgen 2012)</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA/7/8	Do 24 tygodni	680	wieloośrodkowe (Niemcy)	Basilea Pharmaceutica Germany
<i>Politeik 2016</i>	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej**	IVC/5/8	Mediana 0,38 (95% CI: 0,30; 0,47)^ roku (dla ALI)	95 (alitretynoina) 109 (acytretyna)	1 (Holandia)	bd.
<i>Urrutia 2016</i>	Retrospektywne badanie przekrojowe	IVC/6/8	różny^^	62	13 (Hiszpania)	Almirall, SA
<i>Kubica 2011</i>	Prospektywna ocena serii przypadków	IVA/5/8	Do 24 tygodni	12	1 (Francja)	bd.
<i>Morris 2016</i>	Badanie typu <i>post marketing surveillance</i> , ocena bezpieczeństwa	IVC/nie dotyczy	Od 5 października 2008 do 31 lipca 2014	1794	bd.	GlaxoSmithKline
<b>Pozostałe badania</b>						
<i>Dirschka 2011</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej, <i>pre-test/posttest</i>	IVA/6/8	24 tygodnie leczenia + 4 tygodnie dodatkowego okresu obserwacji ( <i>follow-up</i> )	249	38 (Niemcy, Polska, Kanada)	bd.
<i>Gola 2013</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej, <i>pre-test/posttest</i>	IVA/6/8	12 tygodni	15	3 (Włochy)	bd.
<i>Gola 2014</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej, <i>pre-test/posttest</i>	IVA/4/8	12*-20 tygodni leczenia + 12 tygodni dodatkowego okresu obserwacji ( <i>follow-up</i> )	15	1 (Włochy)	bd.

Badanie	Rodzaj próby	Klasyfikacja AOTMiT/ punkcja NICE	Zakres czasowy obserwacji	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kwon 2016</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej, pre-test/posttest	IVA/6/8	12 tygodni + 24 tygodnie obserwacji	27	1 (Korea)	bd.
<i>Schindler 2014</i>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej, pre-test/posttest	IVA/5/8	Do 24 tygodni	20	1 (Niemcy)	bd.

<sup>^</sup> badanie retrospektywne, w którym dane odnośnie pacjentów pochodziły z okresu od 1 stycznia 1994 do 1 sierpnia 2015, najkrótszy okres leczenia alitretynoainą wynosił 1 dzień, najdłuższy – 1,8 lat, okres leczenia acytretyną wynosił od 3 dni do 10,3 lat; przedstawiona mediana dotyczy czasu do przerwania leczenia;

<sup>^^</sup> 52 (83,9%) chorych otrzymało 1 cykl leczenia alitretynoainą, 9 (14,5%) – 2 cykle, a 1 (1,6%) chory otrzymał 3 cykle leczenia; cykle różniły się długością w zależności od pacjenta i mediany czasu ich trwania wyniosły odpowiednio 15,9 (zakres: 2-82) tygodni oraz 8,3 (zakres: 4-65) tygodni w 1 oraz 2 cyklu; 3 cykle otrzymał tylko jeden chory i 3 cykl leczenia trwał u niego 65 dni;

\* dwóch chorych zostało wykluczonych na wstępnym etapie badania – 1 nie rozpoczął terapii, drugi przerwał leczenie po 20 dniach;

\*\* w badaniu oceniano zarówno alitretynoainą, jak i acytretynę, jednak grupy nie były dopasowane i nie przeprowadzono żadnego porównania między nimi (opis acytretyny przedstawiono w rozdziale poświęconemu opisowi komparatorów).

W badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej okres obserwacji wynosił w większości przypadków do 24 tygodni, czyli pokrywał się z okresem leczenia alitretynoainą (12-24 tygodni). Jedynie w dwóch retrospektywnych próbach, z uwagi na ich charakter, nie przedstawiono dokładnie informacji odnośnie okresu obserwacji – w próbie *Politiesk 2016* (gdzie dane zbierano na przestrzeni 21 lat) zaznaczono, że alitretynoainę najkrócej podawano przez 1 dzień, a najdłużej – przez 1,8 lat (nie zaznaczono jednak czy był to ciągły okres leczenia, czy sumaryczny); biorąc jednak pod uwagę że badanie prowadzono w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej należy spodziewać się, że większość chorych była leczona przez zalecane 12-24 tygodni, o czym może świadczyć uzyskany wynik mediany czasu do zakończenia leczenia, który wynosił 0,38 roku, a więc około 20 tygodni, ponadto podano w badaniu że po 24 tygodniach leczenie alitretynoainą otrzymywało jedynie 26,6% chorych (57% w przypadku acytretyny). Mediana czasu do przerwania leczenia dla acytretyny była podobna i wyniosła 0,4 (95% CI: 0,29; 0,51) roku. Z kolei w próbie *Urrutia 2016* podano, że większość chorych (83,9%) otrzymała 1 cykl terapii alitretynoainą; 2 cykle otrzymało 14,5% chorych, natomiast 3 cykle otrzymał tylko jeden pacjent (1,6%); cykle różniły się długością w zależności od pacjenta i mediany czasu ich trwania wyniosły 15,9 (zakres: 2-82) tygodni oraz 8,3 (zakres: 4-65) tygodni w 1 oraz 2 cyklu; 3 cykle otrzymał tylko jeden chory i 3 cykl leczenia trwał u niego 65 dni – w przypadku tej próby można więc również założyć, że leczenie prowadzono zgodnie z zaleceniami.

W pozostałych badaniach okres leczenia różnił się w zależności od badania i wynosił od 12 (*Gola 2013, Kwon 2016*) do 24 tygodni (*Dirschka 2011, Schindler 2014*), przy czym w próbach *Dirschka 2011*

oraz *Gola 2014* i *Kwon 2016* prowadzono również dalszą obserwację po zakończeniu leczenia (*follow-up*) przez 12 (*Gola 2014*) lub 24 tygodnie (*Dirschka 2011, Kwon 2016*).

Sponsorem dużych badań w rzeczywistej praktyce klinicznej były firmy Stiefel (firma zależna od GSK) oraz Basilea Pharmaceutica: sponsorowały odpowiednio badania *PASSION* oraz *TOCCATA*, natomiast obie te firmy sponsorowały próbę *FUGETTA*. W retrospektywnym badaniu *Urrutia 2016* sponsorem była firma Allmiral SA. W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji o sponsorze.

Badania *FUGETTA* oraz *PASSION* były próbami ukierunkowanymi głównie na ocenę jakości życia pacjentów oraz ich produktywność w pracy (*PASSION*) podczas terapii alitretynoiną, choć przedstawiono w nich również ocenę ciężkości objawów czy analizę bezpieczeństwa. Trzecie z dużych badań obserwacyjnych, *TOCCATA*, miało na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii alitretynoiną. W retrospektywnej próbie *Politek 2016* głównym celem badania była ocena czasu do zakończenia leczenia, która według autorów odzwierciedla kompleksowo skuteczność, bezpieczeństwo oraz preferencje pacjentów i lekarzy względem terapii. Drugie retrospektywne badanie, *Urrutia 2016*, miało na celu opisanie obecnie stosowanej w Hiszpanii praktyki klinicznej dotyczącej stosowania alitretynoiny. W pozostałych badaniach, większość miała na celu ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa – wyjątek stanowiło badanie *Gola 2013*, gdzie głównie oceniano jakość życia pacjentów, oraz próba *Schindler 2014*, gdzie oceniono wpływ leczenia alitretynoiną na układ odpornościowy leczonych chorych. Pomimo że uwzględnione badania różniły się głównym celem, w każdym z nich przedstawiono wyniki oceny zmian ciężkości choroby według PGA, choć należy zaznaczyć, że w przypadku dwóch retrospektywnych prób *Politek 2016* oraz *Urrutia 2016* definicja odpowiedzi według PGA była nieco inna (co wyjaśniono w kolejnych rozdziałach), więc ocenę odpowiedzi przedstawiono dla nich osobno.

W analizie uwzględniono również badanie *Morris 2016* – próbę typu *postmarketing survey*, gdzie podsumowano bezpieczeństwo alitretynoiny na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu leku na rynek, w okresie od 5 października 2008 (data pierwszego zatwierdzenia leku do sprzedaży) do 31 lipca 2014 roku i porównano je z wynikami oceny bezpieczeństwa w badaniach z randomizacją (*BACH* oraz *HANDEL*, które zostały opisane w ramach niniejszego raportu). Z uwagi na specyfikę tego badania, nie przedstawiono w nim kryteriów selekcji populacji, opisu interwencji czy charakterystyk wyjściowych pacjentów – próba przedstawiała po prostu podsumowanie zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w bazie, na podstawie informacji od 1794 chorych. Wyniki tego badania przedstawiono w osobnym rozdziale w ramach oceny bezpieczeństwa.

Informacje odnośnie przepływu chorych w poszczególnych badaniach bez randomizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Przepływ chorych w analizowanych badaniach bez randomizacji.

Badanie	Przepływ chorych w badaniu
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>	
<i>FUGETTA</i>	<p>Spośród 763 chorych poddanych skryningowi, 658 (86,2%) otrzymało przynajmniej 1 dawkę alitretynoiny i było uwzględnionych w analizie. Ogółem, 340 (52%) ukończyło 24 tygodnie leczenia, natomiast 298 (45%) wycofało się z badania przed upływem 24 tygodni. W przypadku 20 (3%) chorych nie było informacji o ukończeniu bądź wykluczenia z badania (utrata z obserwacji).</p> <p>Ogółem, najczęstszą przyczyną wycofania z badania było całkowite ustąpienie objawów (31% w grupie 30 mg oraz 21% w grupie 10 mg alitretynoiny). W każdej z grup 3% chorych zakończyło badanie z powodu AEs.</p>
<i>PASSION</i>	<p>631 pacjentów otrzymało przynajmniej 1 dawkę leku i zostało włączonych w analizie. Ogółem 279 (44,2%) chorych wykluczono z badania przed 24 tygodniem: 6 (1,0%) z powodu klinicznie istotnych zmian parametrów laboratoryjnych, 37 (5,9%) z powodu AEs, 37 (5,9%) z powodu braku efektywności leczenia, 61 (9,7%) wycofało zgodę na udział w badaniu oraz 171 (27,1%) zakończyło badania z niewiadomych przyczyn.</p>
<i>TOCCATA</i>	<p>W badaniu uwzględniono 680 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie alitretynoina (&gt; 91% w dawce 30 mg). Leczenie do 24 tyg. kontynuowało 347 (51,0%) pacjentów, natomiast 333 (49,0%) zakończyło badania przed 24 tygodniem: 150 (45,0%) z powodu całkowitego ustąpienia choroby, 84 (25,2%) z powodu decyzji o zakończeniu udziału w badaniu, 60 (18,0%) z powodu braku skuteczności, 42 (12,6%) z powodu AEs, 21 (6,3%) z powodu zmian wartości parametrów laboratoryjnych, 17 (5,1%) pacjentów utracono z obserwacji oraz 48 (14,4%) chorych wycofało się z badania z innych powodów</p>
<i>Politeik 2016</i>	<p>Badanie retrospektywne – dane dla chorych pozyskiwano z rekordów medycznych, nie przedstawiono informacji o procesie selekcji rekordów</p>
<i>Urrutia 2016</i>	<p>Badanie retrospektywne – zidentyfikowano 72 rekordy medyczne, wśród których 62 (86%) spełniło przyjęte kryteria włączenia. Przyczynami wykluczenia rekordów były: zmiana diagnozy z CHE na łuszczycę w trakcie leczenia (1 rekord), leczenie łuszczycy (1 rekord), diagnoza przewlekłego wyprysku jedynie na stopach (2 rekordy), brak historii klinicznej choroby (1 rekord), oraz brak danych z dalszej obserwacji (5 rekordów).</p>
<i>Kubica 2011</i>	<p>Opisano serię 12 przypadków, wszyscy ukończyli przepisany cykl leczenia.</p>
<b>Pozostałe badania</b>	
<i>Dirschka 2011</i>	<p>Skryningowi poddano 289 chorych, do badania włączono 249 (86,2%). W ocenie skuteczności uwzględniono 249 pacjentów, a w ocenie bezpieczeństwa 248 (otrzymało co najmniej jedną dawkę analizowanego leku). Badanie ukończyło 190 chorych, 59 (23,7%) przerwało uczestnictwo w badaniu: 21 (35,6%) z powodu AEs, 17 (28,8%) - niewystarczająca odpowiedź na leczenie, 5 (8,5%) - zaniechanie udziału, 1 (1,7%) – inne naruszenie protokołu, 11 (18,6%) odmówił/nie współpracował/wycofanie zgody, 2 (3,4%) – wczesne polepszenie, 2 (3,4%) – administracyjne/inne powody. Następujący po 24 tygodniowym leczeniu 4 tygodniowy okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa ukończyło 222 (89,2%) pacjentów.</p>
<i>Gola 2013</i>	<p>Wszyscy (15) chorzy ukończyli 3 miesięczny okres leczenia.</p>
<i>Gola 2014</i>	<p>Do badania zarejestrowano 15 chorych; 4 (26,7%) osoby nie ukończyły leczenia [1 osoba nie rozpoczęła leczenia (udokumentowana wrażliwość na kontakt z mydłem, unikanie mydła rozwiązało problem skórny); 1 osoba przerwała leczenie po 20 dniach z powodów osobistych; 2 osoby po upływie 3 miesięcy przerwały leczenie (brak rezultatów lub przejściowe rezultaty)].</p>
<i>Schindler 2014</i>	<p>Do badania włączono 20 chorych; skuteczność kliniczną oceniono dla wszystkich badanych; wszyscy ukończyli leczenie.</p>

W dużych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej około połowa pacjentów kończyła 24 tygodniowy okres leczenia, przy czym najczęściej wymienianą przyczyną przedwczesnego zakończenia terapii było całkowite ustąpienie objawów wyprysku. Zdarzenia niepożądane rzadko były przyczyną przerwania terapii (3-6% chorych). W badaniach *FUGETTA* oraz *TOCCATA* podano informacje o odsetku chorych, dla których utracono informacje odnośnie udziału w badaniu – taka sytuacja dotyczyła odpowiednio 3% oraz 5,1% pacjentów.

W retrospektywnej próbie *Politiek 2016* nie podano informacji o procesie selekcji rekordów pacjentów, natomiast w drugim retrospektywnym badaniu (*Urrutia 2016*) podano, że spośród 72 przejrzanych rekordów medycznych, do analizy zakwalifikowano 62 (86%). Najczęściej rekordy wykluczano z powodu braku informacji z dalszej obserwacji (5 rekordów) oraz z powodu diagnozy wyprysku jedynie na skórze stóp (2 rekordy). W próbie *Kubica 2011*, gdzie zaprezentowano serię przypadków, wszyscy uwzględnieni pacjenci otrzymali leczenie i mieli przeprowadzoną ocenę kliniczną.

Wśród pozostałych badań, w większości przypadków wszyscy uwzględnieni początkowo w badaniu chorzy otrzymali lek i ukończyli przewidziany cykl leczenia – wyjątek stanowiły badania *Dirschka 2011*, *Gola 2014* oraz *Kwon 2016*. W największej z prób w obrębie tej grupy, *Dirschka 2011*, leczenie przedwcześnie zakończyło 59/249 (23,7%) chorych, najczęściej z powodu AEs (21/59, 35,6%). Odsetki chorych którzy zakończyli badanie przed planowanym końcem terapii były podobne w pozostałych dwóch próbach, *Gola 2014* oraz *Kwon 2016*, wynosząc odpowiednio 26,7% oraz 29,6%, co stanowiło 4 oraz 8 chorych, z uwagi na małą liczebność tych prób. Zdarzenia niepożądane były główną przyczyną przerwania leczenia w badaniu *Kwon 2016*, natomiast w próbie *Gola 2014* najwięcej osób (2 pacjentów) przerwało leczenie z powodu braku lub nietrwałych rezultatów.

## 1.8.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.8.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszystkie analizowane badania uwzględniały chorych na ciężki przewlekły wyprysk rąk (CHE), opornych na wcześniejsze leczenie miejscowymi kortykosteroidami. W obrębie badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, ciężkość choroby nie zawsze była szczegółowo definiowana w analizowanych publikacjach, podobnie jak wymóg oporności na wcześniejsze leczenie miejscowymi silnymi kortykosteroidami – w ramach niniejszej analizy założono jednak, że w rzeczywistej praktyce klinicznej lek powinien być stosowany zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Toctino, dlatego uznano że badania te prowadzono we wnioskowanej populacji, nawet gdy nie było to jednoznacznie określone. W części badań ponadto określono, że leczenie stosowano zgodnie z zaleceniami ChPL: *FUGETTA* (*Augustin 2016*), *PASSION* (*Thaçi 2016*), *TOCCATA*



(Diepgen 2012) oraz Politiek 2016. Jedynie w badaniu Kwon 2016, przeprowadzonym w populacji koreańskiej, w kryteriach włączenia zaznaczono, że włączano pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wypryskiem rąk. W próbie klinicznej FUGETTA, PASSION, TOCCATA, Kubica 2011, Dirschka 2011, Gola 2013, Gola 2014 oraz Schindler 2014 zaznaczono, że oporność dotyczyła silnych kortykosteroidów. W badaniu Urrutia 2016 brak odpowiedzi na silne miejscowe kortykosteroidy potwierdzono w 87,1% przypadków (n = 54).

W analizowanych badaniach uwzględniono osoby dorosłe. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagano bezwzględnie przestrzegania zaleceń antykoncepcji, co wynika z teratogennego działania stosowanego leku. Z badań wykluczano również pacjentów z diagnozą innych schorzeń skóry niż CHE (w szczególności chorych z łuszczycą), chorych z upośledzeniem czynności układu immunologicznego, nieprawidłową czynnością narządów lub z istotnymi współtowarzyszącymi schorzeniami.

Szczegółowe definicje kryteriów włączenia oraz wykluczenia w poszczególnych badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Kryteria włączenia i wykluczenia w uwzględnionych badaniach bez randomizacji.

Badanie	Diagnoza CHE	Oporność na wcześniejsze terapie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>				
<i>FUGETTA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężki CHE utrzymujący się od 3 miesięcy do 3 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak odpowiedzi na wcześniejsze miejscowe leczenie silnymi kortykosteroidami w maksymalnie dwóch cyklach</li> <li>• Zastosowanie zgodne z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ujemny wynik testu ciążowego wykonanego przed rozpoczęciem leczenia; test wykonywano następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz do 5 tygodni po jego zakończeniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>PASSION</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężki CHE (wg zaleceń ChPL), bez ograniczenia na czas trwania choroby</li> <li>• Spełnienie kryteriów zawartych w ChPL kwalifikujących do leczenia alitretynoiną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oporność na wcześniejsze miejscowe leczenie silnymi kortykosteroidami</li> <li>• Wcześniejsze stosowanie alitretynoiny było dozwolone</li> <li>• Zastosowanie zgodne z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ujemny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem badania; następnie comiesięczne monitorowanie w trakcie leczenia oraz do 5 tygodni po jego zakończeniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>TOCCATA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężki CHE trwający <math>\geq 3</math> miesiące lub wystąpienie <math>\geq 2</math> zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak odpowiedzi na wcześniejsze miejscowe leczenie silnymi kortykosteroidami</li> <li>• Zastosowanie zgodne z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykonanie tekstu ciążowego, odbycie konsultacji związanej z zapobieganiem ciąży, stosowanie skutecznej antykoncepcji przez okres do 1 miesiąca po ukończeniu leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wydłużony proces gojenia po prawidłowym zastosowaniu miejscowego leczenia kortykosteroidami</li> <li>• Aktywne współtowarzyszące ciężkie choroby skóry oraz ostre infekcje skórne dominujące w obrazie klinicznym</li> </ul>
<i>Politiek 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniczne rozpoznanie CHE (w tytule badania opisanego jako ciężki) trwającego min. 3 miesiące, leczonego acy-tretyną w przedziale czasowym 01.01.1994 – 01.08.2015 i/lub alitretynoiną w okresie 01.09.2013 – 01.08.2015.</li> <li>• Chorzy identyfikowani byli na podstawie kodu ICD-10: XII-L20, L23, L24, L25 oraz parametrów laboratoryjnych wykonywanych w trakcie leczenia: stężenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przedstawiono, ale podano, że chorzy leczeni zgodnie z ChPL, który warunkuje wcześniejszą oporność na miejscowe leczenie silnymi kortykosteroidami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przedstawiono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Łuszczyca dłoni i stóp ( z ang. <i>psoriasis palmo-plantaris</i>) i łuszczyca na każdym innym obszarze ciała</li> <li>• Przeważające objawy AZS</li> </ul>

Badanie	Diagnoza CHE	Oporność na wcześniejsze terapie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	lipidów we krwi i czynność wątroby			
<i>Urrutia 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy na CHE leczeni alitretynoiną w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia w Hiszpanii w okresie 06.2012-09.2012 (w tytule opisani jako choroba ciężka, oporna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono (zaznaczono, że w 87,1% rekordów [n = 54] odnotowano brak odpowiedzi na silne miejscowe kortykosteroidy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek &gt; 18 lat</li> <li>Obecność na min. jednej wizycie kontrolnej na podstawie informacji, którą zidentyfikowano w dokumentacji medycznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza innych niż CHE infekcji/ zaburzeń skórnych</li> </ul>
<i>Kubica 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężki, oporny CHE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono (ale zaznaczono, że u wszystkich chorych zastosowano wcześniej silne miejscowe kortykosteroidy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie sprecyzowano</li> </ul>
<b>Pozostałe badania</b>				
<i>Dirschka 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężki CHE, trwający <math>\geq 6</math> miesięcy, oporny na standardowe leczenie, włączając miejscowo stosowane kortykosteroidy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność na miejscowe leczenie kortykosteroidami (w opisie zaznaczono, że dotyczyło to silnych kortykosteroidów) definiowano jako niedostateczną odpowiedź (brak odpowiedzi, przemieszczająca odpowiedź na trwające leczenie lub brak tolerancji) po <math>\geq 8</math> tygodniach leczenia w okresie do 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (alternatywne kryterium w stosunku do diagnozy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek: 18-75</li> <li>Brak wcześniejszego uczestnictwa w badaniach klinicznych dla alitretynoiny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na retinoidy i pochodne witaminy A</li> <li>Łuszczyca, atopowe zapalenie skóry wymagające leczenia</li> <li>Epizody ostrego pompolitycznego/dyshydrotycznego zapalenia skóry</li> <li>Kontaktowe zapalenie skóry</li> <li>Aktywne, nie oportunistyczne bakteryjne/grzybiczne lub wirusowe zapalenie skóry rąk</li> <li>Oslabiona odpowiedź immunologiczna</li> <li>Klinicznie istotne alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk, przy niemożliwym unikaniu alergenu</li> <li>ALT i/lub AST &gt; 2,5 <math>\times</math> GGN</li> <li>TG, TC lub LDL na czczo &gt; 1,5 <math>\times</math> GGN</li> <li>Hb na czczo &lt; 90% DGN</li> <li>Fototerapia, steroidy ogólnoustrojowe, retinoidy lub supresanty immunologiczne w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>
<i>Gola 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężki CHE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia psychiatryczne</li> </ul>

Badanie	Diagnoza CHE	Oporność na wcześniejsze terapie	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Gola 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężki CHE (PGA: ciężki i mTLSS <math>\geq</math> 12 pkt.), trwający <math>\geq</math> 6 miesięcy lub &gt; 2 zaostrzenia choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź przejściowa na standardowe leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami w skojarzeniu ze stosowaniem emolientów oraz mimo unikania substancji alergicznych i drażniących (jeśli takie zidentyfikowano)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: 18-64</li> <li>• Brak innych chorób skórnych i infekcji skórnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie sprecyzowano</li> </ul>
<i>Kwon 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowany do ciężkiego stopnia CHE (hiperkeratyczny, pompolityczny oraz występujący na opuszkach palców) trwający <math>\geq</math> 3 miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oporność na miejscowe leczenie kortykosteroidami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt; 18 lat</li> <li>• W przypadku kobiet w wieku rozrodczym konieczny ujemny wynik testu ciąży oraz przeprowadzenie konsultacji związanej z tematem zapobiegania ciąży</li> <li>• Stosowanie antykoncepcji należało kontynuować przez miesiąc po zakończeniu leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dla alitretynoiny</li> <li>• Brak możliwości regularnego uczestnictwa w wizytach kontrolnych</li> <li>• Nadwrażliwość na retinoidy lub pochodne witaminy A</li> <li>• Aktywne atopowe zapalenie skóry lub łuszczyca wymagające stosowania leków</li> <li>• Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry na rękach z jednoczesnym brakiem możliwości unikania czynników alergicznych</li> <li>• Aktywne zapalenia skóry rąk lub inne choroby skórne mogące zakłócać przebieg badania</li> <li>• Fototerapia, leczenie ogólnoustrojowymi steroidami, retinoidami, immunosupresantami w ciągu poprzednich 4 tygodni</li> <li>• leki wykazujące interakcje (<i>drug-drug interactions</i>), tj. azole systemowe, erytromycyna lub klarytromycyna, simwastatyna lub dziurawiec, w okresie poprzednich 2 miesięcy</li> <li>• leczenie towarzyszące retinoidami (doustnie lub miejscowo do rąk) lub suplementami zawierającymi witaminę A</li> <li>• ALT i/lub AST &gt; 2,5 <math>\times</math> GGN T</li> <li>• trójglicerydy i/lub cholesterol na czczo &gt; 1,5 <math>\times</math> GGN</li> </ul>
<i>Schindler 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężki CHE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oporność na miejscowe leczenie silnymi kortykosteroidami</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przedstawiono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jak w badaniu <i>BACH</i></li> </ul>

### 1.8.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono wybrane charakterystyki pacjentów ocenionych w uwzględnionych badaniach klinicznych. Przedstawiono informację o rozkładzie płci, wieku, udziale chorych z ciężkim CHE, udziale chorych z hiperkeratonicznym typem wyprysku oraz o czasie trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia w ramach danego badania.

Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych uwzględnionych w badaniach bez randomizacji.

Badanie	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn, n (%)	Ciężki CHE wg PGA, n (%)	Typ hiperkeratoniczny wyprysku, n (%)	Czas trwania choroby [lata]	
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>							
FUGETTA	ALI 30	581	49,3 (12,6)	309 (53%)	493 (85%)	393 (68%)	bd.
	ALI 10	77	49,4 (15,6)	36 (47%)	56 (73%)	44 (57%)	bd.
PASSION	631	49,4 (13,5)	301 (47,7%)	391 (62,0%)	386 (61,2%)	bd.	
TOCCATA	680	49,9 (12,6)	375 (56%)	439** (64,5%)	437/668 (65%)	bd.	
Politeik 2016	ALI 30	95	51,40 (14,08)*	58 (61,1%)*	bd.	41 (43,2%)	bd.
	acytretyna	109	53,05 (12,32)*	38 (34,9%)*	bd.	73 (67,0%)	bd.
Urrutia 2016	62	52,73 (12,97)	29 (46,8%)	9/43 (20,9%)^	18 (29,0%)	bd.	
Kubica 2011	12	43,83 (zakres: 30-64)	11 (91,67%)	12 (100%)	6 (50,00%)	Średnia: 5,26 (zakres: 0,5-20)	
<b>Pozostałe badania</b>							
Dirschka 2011	249	48,1 (13,1)	132 (53,0%)	249 (100%)	227 (91,2%)	bd.	
Gola 2013	15	44,1 (zakres: 31-64)	8 (53,33%)	15 (100%)	8 (53,33%)	Mediana: 9,93 (zakres: 1-40)	
Gola 2014	15	48,4 (zakres: 35-64)	10 (66,67%)	15 (100%)	12 (80,00%)	Mediana: 9,5 (zakres: 1-30)	
Kwon 2016	27	34,81 (11,19)	13 (48,1%)	18 (66,67%)	19 (70,3%)	Średnia: 3,56 (SD: 2,95)	
Schindler 2014	20	53 (32-67)	13 (65,00%)	20 (100%)	6 (30,00%)	bd.	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* obliczono względem łącznej liczby chorych (680);

^ w badaniu dane odnośnie ciężkości CHE w momencie diagnozy były dostępne dla 43 (69,3%) chorych, i u 9 (14,5%) chorobę oceniono jako ciężką (nie wiadomo czy według kryteriów PGA - określenia „severe”, „intense” lub „considerable”).

Tylko w jednym z rozpatrywanych badań chorzy otrzymywali lek w dawce 10 mg oraz 30 mg – FUGETTA, natomiast w każdym z pozostałych badań chorzy otrzymywali lek w dawce 30 mg – dlatego w badaniu FUGETTA charakterystyki wyjściowe przedstawiono w podziale na dwie grupy przydzielone do 10 mg oraz 30 mg alitretynoiny.

W analizowanych badaniach uwzględniono dorosłych chorych, a średnia wieku oscylowała wokół 50 lat, szczególnie w dużych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – najmłodszy pacjenci byli obecni w próbie *Kwon 2016* (średni wiek 34 lata), natomiast najstarsi w próbach *Urrutia 2016* oraz *Schindler 2014* (średnia 57 lat). W większości badań płeć uwzględnionych chorych rozkładała się równomiernie, jednak w kilku próbach wyraźnie przeważali mężczyźni: *Kubica 2011* (92%), *Gola 2014* (67%), *Schindler 2014* (65%) oraz *Politiek 2016* (61%).

Chorzy uwzględnieni w badaniach charakteryzowali się ciężką chorobą, jednak ciężkość choroby mogła być definiowana według różnych kryteriów w poszczególnych badaniach. Porównując jednak odsetek chorych z ciężkim CHE według definicji PGA widać wyraźnie, że większość pacjentów w każdym z badań miała ciężką postać choroby. W próbach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej odsetek takich chorych wynosił od 62% w próbie *PASSION* do 83% w próbie *FUGETTA*, a w przypadku małego badania *Kubica 2011* wszyscy oceniani pacjenci mieli ciężką chorobę według PGA. W próbie *Urrutia 2016* ciężkość choroby oceniono jedynie u części chorych (43, 69,3%), w sposób opisowy (wybierając określenia „severe”, „intense” lub „considerable” z rekordu pacjentów), co nie było do końca zgodne z pozostałymi próbami – w badaniu tym odsetek chorych z tak określoną ciężką chorobą wyniósł 20,9%. W pozostałych badaniach klinicznych wszyscy uwzględnieni chorzy mieli ciężką chorobę według kryteriów PGA, z wyjątkiem próby *Kwon 2016*, gdzie wciąż większość chorych miała ciężką chorobę według tych kryteriów.

Odpowiedź na leczenie alitretynołą jest bardziej prawdopodobna w przypadku chorych ze zmianami o charakterze hiperkeratocycznym (*ChPL Toctino 2017*), dlatego różnice w odsetku chorych z takimi zmianami mogą przekładać się na wyniki poszczególnych badań. Ogółem, duże badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*FUGETTA*, *PASSION* oraz *TOCCATA*) uwzględniały podobny odsetek chorych z wypryskiem hiperkeratocycznym, 61-66%. W badaniach retrospektywnych *Politiek 2016* oraz *Urrutia 2016* odsetek ten był z kolei niższy i wynosił odpowiednio 43,2% oraz 29,0%, natomiast w najmniejszym z badań, *Kubica 2011*, połowa pacjentów miała wyprysk hiperkeratocyczny. W pozostałych badaniach, w większości przypadków odsetek chorych z wypryskiem hiperkeratocycznym był duży i wynosił od 70% do 100%. Wyjątek stanowiły badania *Gola 2013* oraz *Schindler 2014*, gdzie uwzględniono odpowiednio 50% oraz 30% pacjentów z wypryskiem hiperkeratocycznym.

Dla badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w większości przypadków nie przedstawiono informacji o czasie trwania choroby przed włączeniem do próby – informacje takie odnaleziono jedynie w najmniejszym z badań, *Kubica 2011*, gdzie pacjenci chorowali na CHE średnio przez 5,26 lat (zakres: 0,5-20 lat). Z kolei w pozostałych badaniach czas trwania choroby był różny,

wynosząc średnio od 3 do 7 lat, przy czym dla najdłuższych prób (*Gola 2013, Gola 2014*) podano medianę która wynosiła około 10 lat.

### 1.8.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Informacje odnośnie interwencji zastosowanej w analizowanych badaniach bez randomizacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby biorące udział w badaniach bez randomizacji.

Badanie	Interwencja zastosowana w odnalezionych badaniach
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>	
	Leczenie prowadzone zgodnie z praktyką kliniczną, zależne od decyzji lekarza prowadzącego, zgodnie z niemieckimi wytycznymi:
<i>FUGETTA</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alitretynoina 30 mg doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni;</li> <li>• alitretynoina 10 mg doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni;</li> <li>• zaznaczono, że dawkowanie było zgodne z ChPL.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p>
<i>PASSION</i>	<p>W badaniu obecna jedna grupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alitretynoina 30 mg doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni w warunkach standardowej praktyki. W przypadku braku tolerancji dozwolone zmniejszenie dawki do 10 mg/dzień;</li> <li>• zaznaczono, że dawkowanie było zgodne z ChPL.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p>
<i>TOCCATA</i>	<p>W badaniu obecna jedna grupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alitretynoina 30 lub 10 mg doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni. W przypadku stwierdzenia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia objawów od 12 tygodnia leczenie mogło zostać zakończone;</li> <li>• zaznaczono, że dawkowanie było zgodne z ChPL.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> stosowanie pewnych dodatkowych leków (nie sprecyzowano dokładnie jakich) było dozwolone, np. stosowanie środków przeciwbólowych</p>
<i>Politeik 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alitretynoina 30 mg/dzień</b>, w przypadku wystąpienia AEs redukcja do dawki <b>10 mg/dzień</b>; czas leczenia od 12 do 24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczeniu. Jeśli w ciągu 12 tygodni nie uzyskano żadnej odpowiedzi, leczenie przerywano. W przypadku nawrotu choroby po zakończeniu leczenia pacjent ponownie rozpoczynał leczenie. Czas do nawrotu choroby mierzono od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie do ponownego rozpoczęcia leczenia lub do powrotu objawów ciężkiego CHE.</li> <li>• zaznaczono, że dawkowanie było zgodne z ChPL.</li> <li>• Acytretyna 20-30 mg/dzień.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> miejscowe średnio silne kortykosteroidy oraz emolienty.</p>
<i>Urrutia 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spośród 62 pacjentów, 52 (83,9%) otrzymało tylko 1 cykl leczenia alitretynoiną, 9 (14,5%) dwa cykle oraz 1 osoba (1,6%) otrzymała trzy cykle leczenia.</li> <li>• <b>Alitretynoina 10 lub 30 mg/dzień</b> : u większości pacjentów stosowano lek w dawce 30 mg/dzień: taką dawkę otrzymało 52 (83,9%) chorych w pierwszym cyklu oraz 6 (66,7%) w drugim cyklu leczenia, pacjent który wymagał 3 cykli leczenia również otrzymał dawkę 30 mg w ostatnim cyklu terapii</li> <li>• U 1 (1,6%) chorego początkowa dawka 30 mg została zmniejszona do 10 mg z powodu bólu głowy, z kolei u innego chorego początkowa dawka 10 mg została zwiększona do 30 mg w 20 dniu badania. W czasie trwania drugiego cyklu, dawka leku została zmieniona na 30 mg co 48 godzin u 2 (22,2%) chorych.</li> </ul>

Badanie	Interwencja zastosowana w odnalezionych badaniach
	<ul style="list-style-type: none"> <li>cykle różniły się długością w zależności od pacjenta i mediany czasu ich trwania wyniosły odpowiednio 15,9 (zakres: 2-82) tygodni oraz 8,3 (zakres: 4-65) tygodni w 1 oraz 2 cyklu; 3 cykle otrzymał tylko jeden chory i 3 cykl leczenia trwał u niego 65 dni.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie, wg informacji z danych medycznych:</b> doustna antykoncepcja, n = 4 (kobiety w wieku rozrodczym); dodatkowe miejscowe leczenie (43,5% chorych): emolienty (n = 14, 22,6%), bardzo silne kortykosteroidy (z ang. <i>high-potent</i>) (n = 12, 19,4%), silne kortykosteroidy (z ang. <i>potent</i>) (n = 2, 3,2%), ogólnoustrojowe kortykosteroidy (n = 4, 6,5%).</p>
Kubica 2011	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg doustnie przyjmowana raz dziennie przez 12 do 24 tygodni.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> bd.</p>
<b>Pozostałe badania</b>	
Dirschka 2011	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg doustnie przyjmowana z posiłkiem raz dziennie przez okres do 24 tygodni, następnie 4 tygodniowy okres obserwacji. W przypadku wystąpienia AEs dopuszczano pominięcie podania lub redukcję dawki do 10 mg. Pacjenci byli wycofywani z badania, jeżeli to było w ich najlepszym interesie, np. w przypadku wczesnej poprawy stanu chorobowego, wystąpienia AEs lub braku skuteczności (po <math>\geq 12</math> tygodniach leczenia).</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> rygorystycznie przestrzegane stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym na miesiąc przed, w trakcie badania i miesiąc po jego zakończeniu, preparaty emolientowe (z ang. <i>bland emollients</i>) stosowane na dłonie kilka razy dziennie.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki mogące wchodzić w interakcję lekową z alitretynoina;</li> <li>miejscowo stosowane retinoidy, steroidy, takrolimus, pimekrolimus, UVB, psoralen + UVA, radioterapia celowana na skórę;</li> <li>leki podawane ogólnoustrojowo: retinoidy, steroidy, immunosupresanty, tetracykliny, ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna lub klarytromycyna, cyklosporyna, simwastatyna, gemfibrozil, preparaty zawierające ziele dziurawca;</li> <li>suplementacja witaminowa zawierająca witaminę A w ilości &gt; 2000 IU/dzień.</li> </ul>
Gola 2013	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg doustnie przyjmowana raz dziennie przez okres do 12 tygodni.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> bd.</p>
Gola 2014	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg doustnie przyjmowana raz dziennie przez okres 12 do 20 tygodni.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> bd.</p>
Kwon 2016	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina (Alitoc; Daewoong Co. Ltd., Seoul, Korea) 30 mg doustnie/dzień przyjmowana po posiłku przez 12 tygodni. Dopuszczono redukcję dawki do 10 mg/dzień w razie wystąpienia AEs.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> konieczność stosowania antykoncepcji w okresie do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia; dozwolone stosowanie emolientów; w razie potrzeby acetaminofen i leki przeciwhistaminowe przez ograniczony czas.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> stosowane miejscowo lub ogólnoustrojowo kortykosteroidy, retinoidy, fototerapia, inne ogólnoustrojowe leki (immunosupresanty, tetracykliny, ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna lub klarytromycyna, cyklosporyna, symwastatyna).</p>
Schindler 2014	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg (19 os.) i 10 mg (1 os.) doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie (PGA 'clear' lub 'almost clear'), stos. ALI kończono w 12 tygodniu, w przeciwnym razie terapię kontynuowano do 24 tygodni.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> bd.</p>

Ogółem, w odnalezionych badaniach alitretynoina była stosowana w zalecanych dawkach 10 mg lub 30 mg i podawana doustnie raz dziennie. Leczenie prowadzono w okresach o różnej długości, jednak



w większości badań były to zalecane okresy 12 lub 24 tygodni. W trzech dużych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*FUGETTA*, *PASSION* oraz *TOCCATA*) okres leczenia wynosił 24 tygodnie. Z kolei w retrospektywnych próbach *Politiek 2016* oraz *Urrutia 2016* okres obserwacji różnił się dla poszczególnych pacjentów, wynosząc od 12 do 24 tygodni w pierwszym z tych badań, oraz, w zależności od cyklu i pacjenta, od 2 do 82 tygodni. W najmniejszym z odnalezionych badań, *Kubica 2011*, okres obserwacji wynosił od 12 do 24 tygodni. W pozostałych badaniach okres leczenia wynosił do 24 tygodni w próbach *Dirschka 2011* oraz *Schindler 2014*, oraz do 12 tygodni w próbach *Gola 2013* oraz *Kwon 2016*. W próbie *Gola 2014* zaznaczono, że okres leczenia wynosił od 12 do 20 tygodni.

Tylko w jednym badaniu, *FUGETTA*, oceniono dwie grupy chorych otrzymujące różne dawki alitretynoiny, 10 mg oraz 30 mg, z kolei w próbie *Politiek 2016* oceniono dwie grupy chorych, z których jedna otrzymywała 30 mg alitretynoiny, natomiast druga – acytretynę w dawce 20-30 mg dziennie, nie przeprowadzono jednak formalnego porównania tych grup. W niniejszym raporcie wyniki dla grupy otrzymującej acytretynę przedstawiono w rozdziale opisującym efektywność wybranych komparatorów. W pozostałych badaniach oceniano jedną grupę chorych, otrzymujących 10 mg lub 30 mg alitretynoiny. W niektórych próbach (*PASSION*, *Politiek 2016*, *Dirschka 2011*, *Kwon 2016*) zaznaczono, że w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dozwolono redukcję dawki z 30 mg do 10 mg.

Dodatkowe leczenie, jeśli było wymieniane, obejmowało najczęściej miejscowe środki nawilżające (emolienty) oraz środki antykoncepcyjne, wymagane podczas terapii alitretynoiną. W próbach *Politiek 2016* oraz *Urrutia 2016* pacjenci otrzymywali również miejscowe lub ogólnoustrojowe kortykosteroidy, które z kolei były wyraźnie zabronione w próbach *Dirschka 2011* oraz *Kwon 2016*.

#### 1.8.4. Skuteczność kliniczna

##### 1.8.4.1. Ocena zmian chorobowych wg skali PGA

Skala PGA (ang. *Physician Global Assessment*) służy do oceny ciężkości zmian skórnych w przebiegu CHE i polega na ocenie przez lekarza intensywności objawów oraz zajętej powierzchni skóry. Ciężkość określa się w 5-stopniowej skali (objawy ciężkie, umiarkowane, łagodne, prawie zupełne ustąpienie zmian oraz zupełne ustąpienie objawów), przy czym za odpowiedź kliniczną uznaje się uzyskanie zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia objawów. Szczegółowy opis skali PGA zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy.

W tabeli poniżej zebrano wyniki oceny według poszczególnych kategorii skali PGA: zmiany ciężkie, umiarkowane, łagodne oraz prawie zupełne i zupełne ustąpienie zmian. Z uwagi na nieco inne inter-

pretacje skali PGA w badaniach *Politek 2016* oraz *Urrutia 2016*, ich wyniki przedstawiono w osobnej tabeli.

Tabela 64. Odpowiedź kliniczna według poszczególnych kategorii skali PGA, badania bez randomizacji.

Badanie	N	n (%)			Prawie zupełne ustąpienie objawów	Zupełne ustąpienie objawów
		Ciężkie	Umiarkowane	Łagodne		
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>						
<i>FUGETTA</i>	658	20* (3%)	bd	125* (19%)	bd.	bd.
<i>PASSION</i> <sup>^^</sup>	631	50 (9,2%)	127 (20,1%)	146 (23,1%)	bd.	bd.
<i>TOCCATA</i>	680	bd	bd	bd	172* (25,3%)	214* (31,4%)
<i>Kubica 2011</i>	12	5 (41,7%)*	0 (%)*	0 (%)*	1 (8,3%)*	6 (50,0%)*
<b>Pozostałe badania</b>						
<i>Dirschka 2011</i>	249	bd.	bd.	43 (17,3%)	52 (20,9%)	64 (25,7%)
<i>Gola 2013</i>	15	0 (0%)*	3 (20,0%)*	5 (33,3%)*	5 (33,3%)*	2 (13,3%)*
<i>Gola 2014</i>	15 <sup>^</sup>	0 (0,0%)*	1 (6,7%)*	2 (13,3%)*	7 (46,7%)*	2 (13,3%)*
<i>Kwon 2016</i>	27	5 (18,5%)	6 (22,2%)	4 (14,8%)	6 (22,2%)	6 (22,2%)
<i>Schindler 2014</i>	20	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)	12 (60,0%)*	8 (40%)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> u jednego chorego odnotowano brak jakiegokolwiek efektu leczenia, natomiast u 2 kolejnych oceny nie wykonano, gdyż zostali wykluczeni na wstępnym etapie badania, dlatego suma pacjentów w poszczególnych kategoriach wynosi 12;

<sup>^^</sup> wyniki przedstawiono dla analizy LOCF po 24 tygodniach leczenia.

### Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej

W badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, po terapii alitretynołą ciężkie objawy choroby stwierdzano rzadko, u 3-9% chorych. Wyjątek stanowiła bardzo mała próba *Kubica 2011*, gdzie ciężkie objawy stwierdzono u 41,7% chorych – jednocześnie, całkowite ustąpienie objawów stwierdzono u 50% chorych. Zaznaczyć należy, że przedstawione wyniki dla badania *PASSION* dotyczyły analizy LOCF, po 24 tygodniach leczenia. W badaniu tym zaznaczono dodatkowo, że odsetek chorych z oceną objawów jako ciężkie uległ zmniejszeniu od 62% (n = 391) wyjściowo, do 3,2% (n = 20) po 12 tygodniach leczenia, oraz dalszemu zmniejszeniu do 1,1% (n = 7) po 24 tygodniach leczenia. Informacje o całkowitym ustąpieniu objawów podano również w próbie *TOCCATA* i odnotowano je u 31,4% pacjentów.

## Pozostałe badania

Odsetek chorych z całkowitym ustąpieniem objawów w pozostałych badaniach (nie prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej) różnił się w zależności od badania, wynosząc od około 13% w próbach *Gola 2013* oraz *Gola 2014*, do 40% w *Schindler 2014*. Z kolei utrzymanie się ciężkich objawów po leczeniu alitretynoina było rzadkie – odnotowano je tylko w jednym z badań, *Kwon 2016*, u 5 (18,5%) badanych chorych. W przypadku pozostałych chorych dominowało prawie całkowite ustąpienie objawów, stwierdzone u 20%-60% chorych. Umiarkowane oraz łagodne zdarzenia występowały u pozostałych chorych, z częstością od 7% do 33%.

W dwóch analizowanych badaniach, *Politiek 2016* oraz *Urrutia 2016*, przedstawiono ocenę PGA według definicji różniącej się od ogólnie przyjętej 5-cio stopniowej skali.

W próbie *Politiek 2016* wyniki skali PGA przedstawiono w kontekście poprawy zmian, zamiast ich nasilenia – również wydzielono 5 kategorii, jednak były one analogiczne jak w skali PaGA: całkowite ustąpienie lub prawie całkowite ustąpienie objawów, zauważalna poprawa, umiarkowana poprawa, łagodna poprawa oraz brak zmian lub pogorszenie objawów. W przypadku próby *Politiek 2016*, kategorie te ujęto w trzy klastry (według definicji z publikacji *Hijnen 2001*): PGA-1 obejmujący całkowite lub częściowe ustąpienie objawów oraz zauważalną poprawę, PGA-2 obejmujący umiarkowaną poprawę, oraz PGA-3 obejmujący brak zmian lub pogorszenie objawów (niepowodzenie leczenia).

Z kolei w próbie *Urrutia 2016* ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono uwzględniając jednocześnie kilka instrumentów, w tym PGA, PaGA oraz mTLSS – szczegółów oceny jednak nie przedstawiono. Wyróżniono jednak kategorie: całkowite ustąpienie zmian (ang. *clear*) lub prawie całkowite ustąpienie zmian (ang. *almost clear*) i zaznaczono, że w większości przypadków ocena tych dwóch kategorii była oparta na PGA.

Uzyskane wyniki poszczególnych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Odpowiedź kliniczna według skali PGA, dodatkowe definicje, badania bez randomizacji.

Badanie	N	n (%)
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>		
<i>Politiek 2016</i>	95	PGA-1: 51,6%
		PGA-2: 18,9%
		PGA-3: 8,4%
<i>Urrutia 2016</i>	62	Zupełne ustąpienie zmian: 8 (12,9%) w 1 cyklu, 1 (11,1%) w 2 cyklu
		Prawie zupełne ustąpienie zmian: 2 (3,2%) w 1 cyklu
		Kliniczna poprawa: 31 (50%) w 1 cyklu, 3 (33%) w drugim cyklu oraz 1 (100%) w 3 cyklu
		Dobra progresja leczenia (z ang. <i>good progress</i> ): 8 (12,9%) w 1 cyklu
		Brak odpowiedzi: 9 (14,5%) w 1 cyklu, 1 (11,1%) w 2 cyklu
		Brak informacji o odpowiedzi: 4 (6,45%) w 1 cyklu, 4 (44,4%) w cyklu 2

W badaniu *Politiek 2016* ponad połowa (51,6%) pacjentów uzyskała odpowiedź określaną jako PGA-1, natomiast odpowiedź umiarkowaną (PGA-2) wykazało 18,9% chorych. Z kolei brak odpowiedzi był w tym badaniu niski i dotyczył około 8% chorych. W próbie *Urrutia 2016* odsetek chorych z całkowitym lub prawie całkowitym ustąpieniem zmian był dużo niższy i dotyczył około 16% pacjentów po 1 cyklu leczenia, jednak odpowiedź określana jako „kliniczna poprawa”, która nie została dokładnie zdefiniowana, została odnotowana u połowy pacjentów w pierwszym cyklu leczenia. Brak odpowiedzi dotyczył 14,5% chorych leczonych w pierwszym cyklu, przy czym u około 7% chorych nie uzyskano informacji odnośnie odpowiedzi na leczenie.

#### 1.8.4.1.1. Zupełne albo prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych – ocena odpowiedzi na leczenie

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny odpowiedzi klinicznej według PGA w poszczególnych badaniach, przedstawiając liczbę oraz odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź po danym okresie terapii. Odpowiedź według PGA w badaniach retrospektywnych *Politiek 2016* oraz *Urrutia 2016* była oceniana według nieco innych kryteriów (szczegóły przedstawiono w rozdziale powyżej).

Tabela 66. Odpowiedź kliniczna według skali PGA, badania bez randomizacji.

Badanie	N	n (%)
<b>Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej</b>		
<i>FUGETTA</i>	ALI 10	77
	ALI 30	581
<i>PASSION</i>		631

Badanie	N	n (%)
<i>Politek 2016</i>	95	49* (51,6%) <sup>^***</sup>
<i>Urrutia 2016</i>	62	10 (16,1%) <sup>***^</sup>
<i>TOCCATA</i>	680	388* (57%) po 24 tygodniach
<i>Kubica 2011</i>	12	7 (58,3%) <sup>***</sup>
<b>Pozostałe badania</b>		
<i>Dirschka 2011</i>	249	116 (46,6%) po 24 tygodniach
<i>Gola 2013</i>	15	7 (46,7%*) po 12 tygodniach
<i>Gola 2014</i>	15	9 (75,0%*) <sup>^^</sup>
<i>Kwon 2016</i>	27	12 (44,4%) po 12 tygodniach
<i>Schindler 2014</i>	20	6 (30,0%*) po 12 tygodniach 20 (100%) po 24 tygodniach

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* analiza retrospektywna, podano jedynie medianę dotyczy czasu do przerwania leczenia alitretynoina, która wyniosła 0,38 roku;

\*\*\* w próbie przedstawiono opis 12 przypadków, dla których odpowiedź wystąpiła w różnych punktach czasowych (leczenie prowadzono do 24 tygodni);

<sup>^</sup> przedstawiono informacje o odsetku chorych uzyskujących zupełne lub prawie zupełne ustąpienie objawów lub z zauważalną poprawą (PGA1);

<sup>^^</sup> przedstawione odsetki dotyczą chorych uzyskujących zupełną lub prawie zupełną poprawę objawów po 1 cyklu leczenia (mediana czasu trwania leczenia wyniosła w nim 15,9 tygodnia);

<sup>^^^</sup> średnio po 4 miesiącach terapii.

### Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej

W dużych prospektywnych badaniach klinicznych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*FUGETTA*, *PASSION* oraz *TOCCATA*) odsetek chorych uzyskujących odpowiedź kliniczną był wysoki, około 48-57% po 24 tygodniach leczenia. W najmniejszej z rozpatrywanych prób, *Kubica 2011*, wśród 12 przypadków odpowiedź na leczenie stwierdzono u 7 (58,3%) chorych, co było podobnym odsetkiem do tego obserwowanego w dużych badaniach prospektywnych.

W badaniu *Politek 2016* ponad połowa (51,6%) pacjentów uzyskała odpowiedź określaną jako PGA-1, która w dużym stopniu odpowiadała definicji całkowitego lub częściowego ustąpienia zmian skórnych. Natomiast wśród chorych przedstawionych w badaniu *Urrutia 2016*, po pierwszym cyklu leczenia zupełną lub prawie zupełną poprawę objawów odnotowano u 10 (16,1%) chorych.

### Pozostałe badania

W prospektywnych badaniach klinicznych odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie były dość zróżnicowane, co mogło wynikać z małej liczebności grup oraz różnych okresów leczenia. W największym badaniu, próbie *Dirschka 2011*, odsetek chorych uzyskujących odpowiedź według

PGA wyniósł 46,6%, był więc zbliżony do tego obserwowanego w dużych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – podobne wyniki obserwowano również w próbie *Gola 2013* (46,7%) oraz *Kwon 2016* (44,4%), w obu przypadkach po 12 tygodniach leczenia. W pozostałych badaniach odsetki te były dużo wyższe, wynosząc od 75% (*Gola 2014*) do 100% w próbie *Schindler 2014*.

#### 1.8.4.1.1.1. Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej według skali PGA

Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do pierwszej stwierdzonej odpowiedzi klinicznej wyniosła 35 (zakres: 0-607) dni dla pierwszego cyklu oraz 42 (zakres: 0-61) dni dla drugiego cyklu w badaniu *Urrutia 2016*. W badaniu *Dirschka 2011* podano, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 86,5 dni, co było podobnym wynikiem do tego uzyskanego w badaniu *PASSION*, gdzie mediana tego czasu wyniosła 84 (zakres: 1-244) dni. W badaniu tym podano również średnią czasu do uzyskania odpowiedzi według PGA, która wyniosła 93,4 (SD: 51,14) dni.

Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 67. Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej według skali PGA, badania bez randomizacji.

Badanie	N	Czas do uzyskania odpowiedzi
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>		
<i>PASSION</i>	631	Mediana 84 (zakres: 1-244) dni Średnia: 93,4 (SD: 51,14) dni
<i>Urrutia 2016</i>	62	Mediana 35 (zakres: 0-607) dni w 1 cyklu Mediana 42 (zakres: 0-61) dni w 2 cyklu
<b>Pozostałe badania</b>		
<i>Dirschka 2011</i>	249	86,5 dni

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji odnośnie czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej według skali PGA.

#### 1.8.4.2. Ocena zmian chorobowych wg skali PaGA

Skala PaGA jest instrumentem analogicznym do PGA, jednak ocena przeprowadzana jest przez samych pacjentów, a nie lekarzy. W skali tej ocenia się odpowiedź w kategorii poprawy objawów choroby (szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). Szczegółowe informacje odnośnie uzyskanych wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Odpowiedź kliniczna według skali PaGA, badania bez randomizacji.

Badanie	N	n (%)				
		Brak zmian lub pogorszenie	Łagodna poprawa	Umiarkowana poprawa	Zauważalna poprawa	Zupełne lub prawie zupełne ustąpienie objawów
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>						
<i>PASSION</i> <sup>^</sup>	631	bd.	bd.	bd.	bd.	Tydzień 12: 125* (19,8%) (LOCF) Tydzień 24: 206* (32,6%) (LOCF)
<b>Pozostałe badania</b>						
<i>Dirschka 2011</i>	249	bd.	bd.	bd.	bd.	115 (46,2%)
<i>Kwon 2016</i>	27	4 (14,8%)	4 (14,8%)	3 (11,1%)	4 (14,8%)	11 (40,7%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu tym w kategorii całkowite lub prawie całkowite ustąpienie objawów obecni byli pacjenci tylko z prawie całkowitym ustąpieniem objawów.

W badaniu *PASSION*, prawie całkowite ustąpienie objawów stwierdziło u siebie 125 (19,8%) chorych po 12 tygodniach leczenia; liczba ta wzrosła do 206 (32,6%) po 24 tygodniach. W ramach pozostałych badań, odsetki pacjentów oceniających odpowiedź na leczenie jako całkowite lub prawie całkowite ustąpienie objawów wyniosły 46,2% w próbie *Dirschka 2011* oraz 40,7% w próbie *Kwon 2016*. W próbie *Kwon 2016* po 4 (14,8%) chorych miało zauważalną lub łagodną poprawę, natomiast 3 (11,1%) – umiarkowaną poprawę. Czterech (14,8%) chorych stwierdziło brak poprawy choroby lub jej pogorszenie.

#### 1.8.4.3. Zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS)

W trzech analizowanych badaniach (*Dirschka 2011*, *Gola 2014*, *Kwon 2016*) przedstawiono również ocenę ciężkości zmian chorobowych według zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS, z ang. *Total Lesion Symptom Score*), gdzie wyższy wynik punktowy oznacza większe nasilenie zmian chorobowych (maksymalnie 21 punktów). Szczegółowy opis skali przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy, natomiast uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Zmiana skali mTLSS, badania bez randomizacji.

Badanie	N	Wyniki
<b>Pozostałe badania</b>		
<i>Dirschka 2011</i>	249	mediana wartości na początku badania: 15 mediana procentowej zmiany od wartości wyjściowej: -82,1% (po 24 tygodniach)

Badanie	N	Wyniki
<i>Gola 2014</i>	15	średnia wartość na początku badania: 14,26 średnia na końcu okresu leczenia*: 2,77
<i>Kwon 2016</i>	27	średnia wartość na początku badania (SD): 13,44 (3,76) średnia wartość po zakończeniu leczenia (SD): 6,67 (3,45) (po 12 tygodniach) mediana procentowej zmiany od wartości wyjściowej: -50,4%

\* zakres trwania terapii: 12-24 tygodni.

Ogółem, wyjściowa punktacja mTLSS była zbliżona w poszczególnych badaniach wynosząc średnio około 14-15 punktów, co świadczyło o ciężkiej chorobie. Największą poprawę odnotowano w próbie *Dirschka 2011*, gdzie po 24 tygodniach wartość mTLSS uległa zmniejszeniu o 82,1%. W próbie *Gola 2014* średnia wartość uległa zmniejszeniu ponad pięciokrotnie w stosunku do wartości wyjściowej (z 14,26 do 2,77), natomiast w próbie *Kwon 2016* odnotowano zmniejszenie wyniku mTLSS o 50,4%.

#### 1.8.4.4. Ryzyko nawrotu choroby

Dane odnośnie ryzyka nawrotu choroby przedstawiono w czterech analizowanych badaniach: *Politiek 2016*, *Kubica 2011*, *Gola 2014* oraz *Kwon 2016*. W próbie *Kubica 2011* nawrót choroby zdefiniowano jako pojawienie się z powrotem przynajmniej 75% początkowych objawów choroby, z kolei w próbie *Kwon 2016* nawrót definiowano jako uzyskanie oceny nasilenia choroby „umiarkowana do ciężkiej” w okresie 24 tygodni po zakończeniu leczenia alitretynołą. W próbie *Urrutia 2016* nie oceniano bezpośrednio ryzyka nawrotu choroby, podano jednak informacje o rekordach pacjentów, którzy otrzymali kolejny cykl leczenia. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Ryzyko nawrotu choroby, badania bez randomizacji.

Badanie	N	Okres obserwacji po leczeniu	n (%)
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>			
<i>Politiek 2016</i>	95	bd.	9 (34,6%)
<i>Urrutia 2016</i>	62	bd.	10 (16,1%)
<i>Kubica 2011</i>	12	bd.	4/7 (57,1%)
<b>Pozostałe badania</b>			
<i>Gola 2014</i>	15	12 tygodni	0/9 (0,0%)
<i>Kwon 2016</i>	27	24 tygodnie	3/12 (25,0%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Politiek 2016* nawrót choroby odnotowano u 9 chorych (34,6%), wśród których 6 ponownie otrzymało alitretynoinę. W przypadku 5 (19,2%) chorych, nawrót nastąpił wcześniej niż przed



ukończeniem 3 miesięcy terapii. W badaniu *Kubica 2011*, spośród 7 chorych początkowo odpowiadających na leczenie, 4 miało nawrót choroby. W czasie 3 miesięcznego okresu obserwacji prowadzonego w ramach badania *Gola 2014*, u żadnego z 9 chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w ramach badania nie stwierdzono nawrotu choroby. W próbie *Kwon 2016*, w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia, wśród 12 chorych odpowiadających na terapię odnotowano 3 (25,0%) przypadki nawrotu choroby.

W próbie *Urrutia 2016* drugi cykl leczenia otrzymało 10 chorych, więc można stwierdzić, że ryzyko nawrotu dotyczyły 10 (16,1%) chorych. Dodatkowo, 1 (1,6%) chory miał również niepowodzenie drugiego cyklu leczenia i otrzymał trzeci cykl terapii.

#### 1.8.4.4.1. Czas do nawrotu choroby

W badaniach *Politiek 2016*, *Kubica 2011* oraz *Kwon 2016* przedstawiono informacje o medianie czasu do nawrotu choroby, które zestawiono w tabeli poniżej. W próbie *Urrutia 2016* nie przeprowadzono analizy czasu do nawrotu choroby, jednak pacjenci uwzględnieni w tym badaniu otrzymali kolejne cykle leczenia i podano średni czas pomiędzy kolejnymi cyklami terapii.

Tabela 71. Czas do nawrotu choroby, badania bez randomizacji.

Badanie	N	Mediana (zakres) [miesiące]
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>		
<i>Politiek 2016</i>	95	3 (bd.)
<i>Urrutia 2016</i>	62	Średnia 6,7 (SD: 8,9) miesięcy między pierwszym a drugim cyklem oraz 16 (SD: bd.) pomiędzy drugim a trzecim cyklem
<i>Kubica 2011</i>	12	bd. (0,33-3)*
<b>Pozostałe badania</b>		
<i>Kwon 2016</i>	27	0,92 (0,5-1,5)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Politiek 2016* mediana czasu do nawrotu choroby/ponownego leczenia wyniosła 3 miesiące. W badaniu *Kubica 2011* nawrót choroby stwierdzano w czasie od 10 dni (0,33 miesiąca) do 3 miesięcy, natomiast mediana czasu do nawrotu choroby w próbie *Kwon 2016* wyniosła 0,92 (zakres: 0,5-1,5) miesiąca.

Średni czas pomiędzy pierwszym a drugim cyklem leczenia w badaniu *Urrutia 2016* wyniósł 6,7 (SD: 8,9) miesięcy, natomiast pomiędzy drugim a trzecim cyklem – 16 (bd.) miesięcy.

#### 1.8.4.5. Czas do zakończenia leczenia

Informacje o czasie do zakończenia leczenia (analiza „drug survival”) przedstawiono w jednym badaniu, *Politeik 2016* i został on zdefiniowany jako czas do przerwania pierwszego cyklu leczenia na dłużej niż 21 dni. Mediana czasu do zakończenia leczenia w przypadku alitretynoiny wyniosła 0,38 (95% CI: 0,30; 0,47) lat. Dodatkowa analiza oceniająca wpływ wybranych czynników na czas do zakończenia leczenia wykazała, że istotny wpływ na ten parametr miała płeć męska, HR = 0,34 (95% CI: 0,14; 0,81) oraz hiperkeratotyczny typ wyprysku, HR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,48), a wyniki świadczyły o tym, że prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu braku efektywności alitretynoiny było mniejsze u mężczyzn oraz u pacjentów z hiperkeratotycznym typem wyprysku.

Podsumowanie uzyskanych wyników zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Czas do zakończenia leczenia, badanie *Politeik 2016*.

Oceniany parametr	N	Wartość ocenianego parametru
Czas do zakończenia leczenia	95	mediana 0,38 (95% CI: 0,30; 0,47) lat
Istotne czynniki wpływające na czas do zakończenia leczenia		płeć męska: HR = 0,34 (95% CI: 0,14; 0,81) hiperkeratotyczny typ wyprysku: HR = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,48)

#### 1.8.4.6. Końcowa ocena terapii według lekarzy i pacjentów

W badaniach *FUGETTA*, *PASSION*, *TOCCATA* oraz *Urrutia 2016* przedstawiono końcową ocenę efektywności terapii wykonaną przez lekarzy oraz pacjentów – ogólnie terapię w tej ocenie określono jako: złą, umiarkowaną, satysfakcjonującą, dobrą lub bardzo dobrą. W próbie *Urrutia 2016* satysfakcję z prowadzonego leczenia określano w następującej skali: 1 – brak satysfakcji, 2 – niska satysfakcja, 3- satysfakcjonująca terapia, 4 – znacznie satysfakcjonująca terapia, 5 – bardzo satysfakcjonująca terapia. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 73. Ocena efektywności terapii (lekarz/pacjent), badania bez randomizacji.

Badanie	N	Ocena lekarzy	Ocena pacjentów
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>			
<i>FUGETTA*</i>	ALI 10	77	Ocena skuteczności terapii: Bardzo dobra/ dobra: 69%
	ALI 30	581	Ocena skuteczności terapii: Bardzo dobra/ dobra: 72%
<i>PASSION*</i>		631	Ocena skuteczności terapii: Bardzo dobra/ dobra: 57,4%
			Ocena tolerancji leku: Bardzo dobra/ dobra: 61,3%
			Ocena skuteczności terapii: Bardzo dobra/ dobra: 62%
			Ocena skuteczności terapii: Bardzo dobra/ dobra: 69%
			Ocena skuteczności terapii: Bardzo dobra/ dobra: 53,6%
			Ocena tolerancji leku: Bardzo dobra/ dobra: 55,6%

Badanie	N	Ocena lekarzy	Ocena pacjentów
<i>TOCCATA*</i>	680	Ocena skuteczności terapii: Bardzo dobra/ dobra: 80%	Ocena skuteczności terapii: Bardzo dobra/ dobra: 75%
<i>Urrutia 2016**</i>	62	Uzyskanie wyniku 3, 4 lub 5: 91,7%	bd.

\* ocena wykonana na końcu okresu obserwacji (maksymalnie 24 tygodnie lub wcześniej, u chorych z ustąpieniem objawów);

\*\* w próbie nie podano, po którym zastosowanym w niej cyklu pacjenci i lekarze dokonali oceny efektywności leczenia.

Skuteczność terapii alitretynołą była oceniana bardzo wysoko zarówno przez lekarzy, jak i samych pacjentów – większość z nich oceniła ją jako bardzo dobrą/dobłą: od 57% do 80% wśród lekarzy, oraz od 53% do 75% według pacjentów. Również ponad połowa lekarzy (61%) oraz pacjentów (56%) oceniła tolerancję leku jako bardzo dobrą. W próbie *Urrutia 2016* podano, że znaczna większość lekarzy (91,7%) oceniła prowadzone leczenie jako satysfakcjonujące, znacznie satysfakcjonujące lub bardzo satysfakcjonujące.

#### 1.8.4.7. Przestrzeganie zaleceń odnośnie przepisanej terapii

Informacje odnośnie tego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *TOCCATA*. Podano, że przestrzeganie zaleceń lekarzy oceniono jako „dobre” w 90% przypadków. W próbie *Urrutia 2016* 91,7% lekarzy zadeklarowało, że przestrzeganie zaleceń lekarza lub stosowanie się do zalecanego dawkowania podczas terapii alitretynołą było lepsze, niż w przypadku innych terapii stosowanych w CHE. Dodatkowo, 83,3% lekarzy stwierdziło, że pacjenci bardziej przestrzegali przepisanej dawki alitretynoiny niż innych najczęściej stosowanych środków w leczeniu CHE.

#### 1.8.4.8. Ocena jakości życia

Ocenę wpływu stosowania ALI w schemacie dawkowania 30 mg/dzień lub 10 mg/dzień na jakość życia dokonano w badaniach *Dirschka 2011* i *Gola 2013* oraz w dwóch badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej – *PASSION* i *FUGETTA*.

##### 1.8.4.8.1. Zmiany w skali DLQI

Do oceny wpływu CHE na życie pacjentów użyto 30 punktowej skali DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*). Uzyskanie 30 pkt oznacza, że choroba ma bardzo poważny, negatywny wpływ na życie pacjenta (z ang. *extremely serious*), 0 pkt wskazuje na brak wpływu. Wyniki kwestionariusza przedstawiono w dwóch badaniach: *Gola 2013* i *FUGETTA*. Podsumowano je w poniższej tabeli.

Tabela 74. Zmiany wyniku skali DLQI w badaniach bez randomizacji: Gola 2013 i FUGETTA; ALI.

Badanie	N	Średnia (SD); Redukcja w stosunku do wyniku na początku badania
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>		
FUGETTA	ALI 10 77	Na początku badania: 14,03 (7,45) 4 tydzień: 8,16 (6,7); 31% redukcji 24 tydzień: 3,67 (4,1); 70% redukcji
	ALI 30 581	Na początku badania: 14,61 (6,86) 4 tydzień: 9,27 (6,7); 31% redukcji 24 tydzień: 4,50 (5,5); redukcja 58%
<b>Pozostałe badania</b>		
Gola 2013	15	Na początku badania (T1): 16 (6) 4 tydzień: 8 (7), względem T1 p = 0,00009; bd. 12 tydzień: 7 (7), względem T1 p = 0,00008; bd.

Rozpoczynając leczenie pacjenci w badaniach FUGETTA i Gola 2013 uzyskali odpowiednio około 14 pkt (podobne wyniki w obu schematach dawkowania) i 16 pkt w skali DLQI. Po pierwszym miesiącu choroby leczeni ALI w dawce 30 mg/dzień uzyskali średnio 9,27 i 8 pkt odpowiednio w badaniach FUGETTA i Gola 2013, natomiast chorzy leczeni ALI w dawce 10 mg/dzień uzyskali średni wynik 8,16 pkt. W badaniu Gola 2013 po upływie 3 miesięcy leczenia pacjenci uzyskiwali średnio 7 pkt w kwestionariuszu.

W 6 miesiącu leczenia wyniki odnotowane w badaniu FUGETTA wskazują na 70% i 58% redukcję (poprawę) uzyskanego średniego wyniku u chorych leczonych ALI w dawce – odpowiednio – 10 i 30mg/dzień, jednak nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej uzyskanej poprawy.

Przeprowadzona w badaniu Gola 2013 dodatkowa analiza pytania o negatywny wpływ CHE na pracę/naukę (pyt. 7) wykazała na początku badania silny, negatywny wpływ: średnia 22 (SD: 0,1). Po upływie 1 i 3 miesięcy leczenia uzyskano poprawę w wynikach, odpowiednio: 0,9 (SD: 0,9) i 0,5 (SD: 0,9).

#### 1.8.4.8.2. Niezdolność i upośledzenie zdolności do pracy

W badaniu PASSION przedstawiono ocenę wpływu choroby na niezdolność do pracy (z ang. *work disability*) na początku badania i w 24. tygodniu leczenia. Przedstawiono także informację o liczbie kolejnych dni roboczych absencji w pracy przed rozpoczęciem leczenia i w 24. tygodniu leczenia oraz ocenę stopnia upośledzenia zdolności do pracy (z ang. *work incapacity*). W próbie FUGETTA przedstawiono informacje o wpływie choroby na pracę w odczuciu pacjenta, oraz medianie dni ze zwolnieniem lekarskim. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Ocena niezdolności i upośledzenia zdolności do pracy w badaniu PASSION; ALI.

Cecha	Początek badania	Tydzień 12	Tydzień 24	
<b>PASSION (N = 631)</b>				
Niezdolność do pracy, n (%)	78 (12,4%)	bd.	14 (2,2%)	
Liczba kolejnych dni absencji w pracy, średnia (SD)	22,3 (29,1)	bd.	14,8 (8,09)	
Wpływ na upośledzenie zdolności do pracy	bardzo silny, %	29,1%	2,0%	1,4%
	silny, %	49,4%	10,6%	8,5%
	brak, %	2,7%	50,6%	63,7%
<b>FUGETTA (N = 658)</b>				
Brak wpływu CHE na zdolność do pracy	65-88%*			
Liczba dni ze zwolnieniem lekarskim, mediana	0 (w obu analizowanych grupach 10 mg oraz 30 mg)			

\* w trakcie wszystkich wizyt.

Po 24 tygodniach leczenia procent chorych niezdolnych do pracy zmniejszył się w stosunku do początku badania z 12% do 2,2%. Średnia liczba kolejnych dni absencji w pracy po 24 tygodniach terapii zmniejszyła się z 22,3 (SD: 29,1) do 14,8 (SD: 8,09). Uzyskano poprawę w ocenie wpływu na upośledzenie zdolności do pracy, jednak nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Bardzo silny wpływ choroby na upośledzenie zdolności do pracy na początku badania odnotowano u 29,1% chorych, natomiast na końcu badania u 1,4%. Brak wpływu ciężkiego CHE na upośledzenie zdolności do pracy na początku badania raportowano u 2,7% chorych, a na końcu u 63,7%.

W badaniu *FUGETTA* podano, że w trakcie wszystkich wizyt większość pacjentów (65-88%) zadeklarowała brak wpływu CHE na zdolność do pracy, a mediana liczby dni zwolnień lekarskich z pracy wynosiła 0 zarówno w grupie leczonej dawką 10mg/dzień jak i 30 mg/dzień.

#### 1.8.4.8.3. Ocena intensywności świądu i bólu w skali VAS

W badaniach *PASSION* i *Dirschka 2011* oceniono intensywności bólu i świądu z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS). Uzyskane wyniki wskazują na znaczące złagodzenie bólu i świądu w trakcie terapii alitretynoiną. Nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej uzyskanej poprawy.

Tabela 76. Ocena intensywności bólu i świądu w skali VAS; ALI.

Badanie	N	Średnia zmiana; Mediana zmiany intensywności bólu i świądu	
		ból	świąd
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>			
<i>PASSION</i>	631	średnia: 5,4 (3,05) <sup>a</sup> średnia: 1,6 (2,16) <sup>b</sup>	średnia: 6,2 (3,03) <sup>a</sup> średnia: 2,1 (2,42) <sup>b</sup>
<b>Pozostałe badania</b>			
<i>Dirschka 2011</i>	249 <sup>^</sup>	średnia: -33,2% mediana: -88,9%	średnia: -49,6% mediana: -89,4%

<sup>a</sup> średnia (SD) liczby punktów na początku badania;

<sup>b</sup> średnia (SD) liczby punktów na końcu badania (24 tydzień);

<sup>^</sup> wyniki w momencie zakończenia leczenia.

W badaniu *PASSION* początkowe średnie wartości (SD) wyników intensywności bólu i świądu wynosiły odpowiednio 5,4 (3,05) i 6,2 (3,03), na końcu badania wyniki zmniejszyły się do 1,6 (2,16) i 2,1 (2,42). Intensywność bólu i świądu w badaniu *Dirschka 2011* zmniejszyła się średnio o 33,2% i 49,6%.

W badaniu *Dirschka 2011* oceniano ponadto intensywność świądu z użyciem skali, w której wyodrębniono następujące kategorie intensywności świądu: brak świądu (z ang. *absent*), umiarkowany (z ang. *moderate*) oraz ciężki świąd (*severe*).

Tabela 77 Zmiany w ocenie intensywności świądu w badaniu *Dirschka 2011*; ALI.

Badanie	N	% <sup>a</sup> chorych	
		Na początku badania	Na końcu badania <sup>^</sup>
<i>Dirschka 2011</i>	249	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężki świąd: 39,0%</li> <li>• umiarkowany świąd: 36,9%</li> <li>• brak świądu: 4,0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężki świąd: 8,0%</li> <li>• umiarkowany świąd: 11,6%</li> <li>• brak świądu: 57%</li> </ul>

<sup>^</sup> badanie trwało do 24 tygodni;

<sup>a</sup> suma odsetek chorych nie równa się 100%, jednak w publikacji nie podano informacji dlaczego; może to wynikać z tego, iż nie u każdego chorego dokonano takiej oceny zarówno na początku, jak i na końcu badania.

Odsetek chorych, u których raportowano ciężki świąd na początku badania, zmniejszył się z 39,0% do 8%. Na końcu leczenia odnotowano u 11,6% chorych umiarkowany świąd i u 57% brak świądu.

#### 1.8.4.8.4. Zmiany w skali EQ-5D

W badaniu *Gola 2013* użyto 100-punktowej wizualnej skali analogowej EQ-5D do subiektywnej oceny stanu zdrowia, gdzie 0 pkt oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 100 pkt najlepszy możliwy stan zdrowia. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78. Ocena jakości życia w skali EQ5D-VAS w badaniu Gola 2013; ALI.

Badanie	N	Średnia (SD) [pkt]
Gola 2013	15	Na początku badania [T1]: 42 (25)
		Po 1 miesiącu [T2]: 64 (21), p=0,0076
		Po 3 miesiącach [T3]: 69 (22), p=0,0040

Po 3 miesiącach leczenia odnotowano istotną statystycznie (p=0,0040) poprawę subiektywnie ocenianego stanu zdrowia. Średnia liczba punktów w skali EQ5D-VAS wzrosła z 42 (SD: 25) do 69 (SD: 22) po 3 miesiącach leczenia.

#### 1.8.4.8.5. Stan zdrowia psychicznego w skali CES-D

Skala CES-D (z ang. *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) służy ocenie stanu psychicznego pacjenta w ciągu ostatniego tygodnia. Wyższy wynik punktacji (zakres 0-60) wskazuje na większe nasilenie objawów depresji. W badaniu *Dirschka 2011* u 20 pacjentów (8,1%) odnotowano niekorzystne zmiany w punktacji CES-D, które zdefiniowano jako osiągnięcie  $\geq 20$  pkt jednocześnie uzyskując  $\geq 4$  punktową zmianę wyniku w dowolnym momencie aktywnego leczenia w stosunku do początku badania. Pacjenci z taką niekorzystną zmianą w punktacji CES-D kierowani byli do dalszej oceny psychiatrycznej.

#### 1.8.4.8.6. Ocena wskaźnika korzyści pacjenta (PBI-HE)

W badaniu *Dirschka 2011* przedstawiono ocenę jakości życia z wykorzystaniem wskaźnika korzyści pacjenta z wypryskiem rąk (ang. *Patient Benefit Index – Hand Eczema*, PBI-HE). W momencie publikacji badania był to nowy instrument podlegający walidacji, a ocena w ramach badania *Dirschka 2011* była jednym z elementów procesu walidacji narzędzia. Wyniki zostały podane szczerkowo.

Ogółem, przed rozpoczęciem leczenia chorzy określali, jak ważna jest dla nich poprawa określonych aspektów choroby, a po zakończeniu terapii sprawdzano, ile z wymienionych aspektów uległo satysfakcjonującej poprawie. W wyniku przeprowadzonego kwestionariusza u 57,3% leczonych wszystkie z 20 predefiniowanych aspektów choroby uległy satysfakcjonującej poprawie.

### 1.8.5. Bezpieczeństwo

Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania alitretynoiny (ALI) zaprezentowano w 11 badaniach, a w 1 (*Schindler 2014*) nie przedstawiono takiej oceny.

### **1.8.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem**

We wszystkich badaniach terapia alitretynoina, została uznana za bezpieczną i dobrze tolerowaną terapię. Charakterystycznymi dla retinoidów zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy oraz wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów. Nieduży odsetek pacjentów doświadczał zaburzeń nastroju, a nawet depresji. Większość AEs ustępowała samoistnie lub po redukcji dawki albo zastosowaniu dodatkowego leczenia.

W tabeli poniżej zebrano dane na temat odnotowanych zdarzeń niepożądanych.



Tabela 79. AEs ogółem w badaniach bez randomizacji; ALL.

Badanie	AEs ogółem, n (%)	Zmiany wyników laboratoryjnych	Zaburzenia związ. ze skórą, błoną śluzową, tkanką podskórną	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia psychiatryczne	Zaburzenia związ. z układem nerwowym	Zaburzenia naczyniowe	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Zakażenia	Inne
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>										
FUGETTA N=658	10 mg N=78	• 13 (16,7%) • zgony: 0	• hipertrójglicerydemia: 3 (3,8%) • ↑ stęż. kreatyniny we krwi: 1 (1,3%) • hipercholesterolemia: 1 (1,3%)	• świąd: 1 (1,3%) • pokrzywka: 1 (1,3%) • zapalenie skóry: 1 (1,3%)	• nudności: 1 (1,3%) • nieżyt żołądka: 1 (1,3%)	-	-	• ból stawów: 1 (1,3%)	-	• choroba grypopodobna: 1 (1,3%) • nadciśnienie tętnicze: 1 (1,3%)
	30 mg N=584	• 84 (14,4%) • zgony: 0	• hipertrójglicerydemia <sup>b</sup> : 10 (1,7%) • ↑ stęż. TG we krwi <sup>b</sup> : 10 (1,7%) • ↑ stęż. TC we krwi <sup>c</sup> : 8 (1,4%) • hipercholesterolemia <sup>c</sup> : 5 (0,9%)	• świąd: 2 (0,3%) • pokrzywka: 1 (0,2%)	• nudności: 8 (1,4%)	-	• ból głowy: 28 (4,8%) • zaczerwienienie: 7 (1,2%)	• ból stawów: 5 (0,9%)	-	-
PASSION N=631	30 mg <sup>^</sup>	• 116 (18,4%) • TRAEs: 104 (16,5%), • zgony: 0	• ↑ stęż. TG: 9 (1,4%) • ↑ stęż. TC: 7 (1,1%)	• rumień: 7 (1,1%)	• nudności: 7 (1,1%)	-	-	• bóle mięśni: 7 (1,1%)	-	-
TOCCATA N=680	30 mg <sup>^</sup>	• 156* (23%) • zgony: 0	• ↑ stęż. TG: 33* (4,9%) • ↑ stęż. TC: 26* (3,8%)	• obrzęk tkanek miękkich: 4 (0,6%) • obrzęk limfatyczny: 4 (0,6%)	• zapalenie esicy i odbytnicy ( <i>recto-sigmoiditis</i> ): 4 (0,6%)	• paranoja: 4 (0,6%)	-	-	-	-
Politek 2016 N=95	30 mg <sup>^</sup>	• 62 (65,3%) • zgony: 0	• ↑ stęż. TC (> 7,77 mmol/l): 5 <sup>a</sup> (5,3%) • ↑ stęż. TG (> 5,66 mmol/l): 10 <sup>a</sup> (10,5%)	• suchość błon śluzowych (oczy, usta, wargi): 13 (13,7%) • krwawienie z nosa: 1 (1,1%) • wysypka/swędzenie: 2 (2,1%) • wypadanie włosów: 2 (2,1%)	• objawy ze strony przewodu pokarmowego: 18 (18,9%) • zaburzenia smaku: 4 (4,2%)	• zmiany nastroju: 5 (5,3%) • objawy depresyjne: 2 (2,1%) • zachowanie samobójcze: 1 (1,1%)	• ból głowy: 33 (34,7%) • zaburzenia widzenia: 5 (5,3%) • zmęczenie: 2 (2,1%) • zawroty głowy: 2 (2,1%) • problemy z koncentracją: 2 (2,1%)	• zaczerwienienie: 6 (6,3%) • nasilenie trądziku różowatego: 1 (1,1%)	• ból mięśni: 5 (5,3%) • bóle stawów: 3 (3,2%) • zapalenie mieszków włosowych: 1 (1,1%)	• złe samopoczucie ( <i>malaise</i> ): 4 (4,2%) • ↑ masy ciała: 2 (2,1%) • bezsenność: 1 (1,1%) • obniżenie libido: 1 (1,1%) • duszność: 1 (1,1%)

Badanie	AEs ogółem, n (%)	Zmiany wyników laboratoryjnych	Zaburzenia związ. ze skórą, błoną śluzową, tkanką podskórną	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia psychiatryczne	Zaburzenia związ. z układem nerwowym	Zaburzenia naczyniowe	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Zakażenia	Inne
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• obrzęk: 1 (1,1%)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuropatia obwodowa: 1 (1,1%)</li> </ul>				
<i>Urrutia 2016</i> N=62	30 mg <sup>^</sup> • 44* (71,0%) • TRAEs: 27 (43,5%) • zgony: 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipercholesterolemia: 20* (32,3%)</li> <li>• hipertrójglicerydemia: 2* (3,2%)</li> <li>• hipercholesterolemia i hipertrójglicerydemia: 4* (6,5%)</li> <li>• zmiana liczby białych krwinek<sup>d</sup>: 2* (3,2%)</li> <li>• ↑ stęż. TSH: 2* (3,2%)</li> <li>• hiperglikemia: 1* (1,6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zeskórnienie spojówek i nadmierne rogowacenie spojówek lub skóry w obu przypadkach: 3* (4,8%)</li> </ul>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy: 16* (25,8%)</li> </ul>	-	-	-	-
<i>Kubica 2011</i> N=12	30 mg • 8 (66,67%) • zgony: 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ stęż. lipidów w surowicy: 4 (33,3%)*, TC i TG</li> <li>• zaburzenia czynności tarczycy: 1 (8,3%)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suchość oka: 2 (16,7%)*</li> <li>• suchość w jamie ustnej: 1 (8,3%)*</li> <li>• suchość skóry i błon śluzowych: 1 (8,3%)*</li> </ul>	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy: 5 (41,67%)*</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból mięśni: 1 (8,3%)*</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezsenność: 1 (8,3%)*</li> </ul>
<b>Pozostałe badania</b>										
<i>Dirschka 2011</i> N=248	30 mg <sup>^</sup> • bd. (bd.) • zgony: 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ akt. CK: 6 (2,4%)</li> <li>• stężenie TSH: wysokie: 3 (1,4%), niskie: 23 (10,4%)</li> <li>• stężenie T4: wysokie: 1 (0,5%), niskie: 4 (1,8%)</li> <li>• ↑ stęż. TC &gt; 7,77 mmol/l: 13 (9,8%)</li> <li>• ↑ stęż. TG &gt; 5,66 mmol/l: 12 (9,0%)</li> <li>• ↑ akt. ALT &gt; 96 u/l: 7 (2,9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• świąd 8 (3,2%), rumień 5 (2,0%)</li> <li>• obrzęk naczynioruchowy po zakażeniu gardła: 1 (0,40%*)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności: 6 (2,4%)</li> <li>• wymioty: 5 (2,0%)</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy: 46 (18,5%), migrena: 5 (2,0%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaczerwienienie: 17 (6,9%)</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie śluzówki nosa i gardła: 23 (9,3%)</li> <li>• grypa: 6 (2,4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmęczenie: 6 (2,4%)</li> <li>• niekorzystne zmiany w wynikach CES-D: 20 (8,1%)</li> <li>• czyrak: 1 (0,4%*)</li> </ul>

Badanie	AEs ogółem, n (%)	Zmiany wyników laboratoryjnych	Zaburzenia związ. ze skórą, błoną śluzową, tkanką podskórną	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaburzenia psychiatryczne	Zaburzenia związ. z układem nerwowym	Zaburzenia naczyniowe	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Zakażenia	Inne
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie HDL &lt; 0,884 mmol/l: 21 (15,8%)</li> <li>• stężenie LDL &gt; 3,88 mmol/l: 43 (32,6%)</li> </ul>								
Gola 2013 N=15	30 mg • 8 (53,3%)* • zgony: 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ stęż. TC: 1 (6,67%)</li> <li>• ↑ stęż. TG: 2 (13,3%)</li> <li>• ↑ akt. CK: 1 (6,67%)</li> </ul>	-	-	-					
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy (nie wymagający podawania leków): 4 (26,7%)</li> </ul>				
Gola 2014 N=15	30 mg • 12 (80%)* • zgony: 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ stęż. TG: 5 (33,3%)*</li> <li>• ↑ akt. CK: 3 (20%)*</li> <li>• ↑ stęż. TC: 2 (13,33%)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadmierne rogowacenie spojówek lub skóry (<i>xerosis</i>): 1 (6,7%)*</li> <li>• zeskrótnienie spojówek (<i>xerophthalmia</i>): 1 (6,7%)*</li> </ul>	-	-					
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy: 6 (40%)*</li> </ul>				
Kwon 2016 N=27	30 mg <sup>^</sup> • 14 (51,9%) • zgony: 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak nieprawidłowości wyników parametrów laboratoryjnych (lipidy, parametry wątrobowe, hormony tarczycy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• świąd: 3 (11,1%)</li> <li>• suchość: 3 (11,1%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nudności: 1 (3,7%)</li> <li>• wymioty: 1 (3,7%)</li> </ul>	-		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból głowy: 11 (40,7%)</li> <li>• zawroty głowy: 1 (3,7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaczerwienienie: 1 (3,7%)</li> </ul>		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w przypadku wystąpienia AEs dozwolone zmniejszenie dawki z 30 mg/dzień do 10 mg/dzień;

<sup>a</sup> brak danych dla n=17;

<sup>b</sup> w publikacji nie podano definicji rozróżnienia pomiędzy hipertrójglicerydemią a wzrostem stężenia trójglicerydów we krwi; przedstawiono natomiast charakterystykę wyjściową włączonej do badania populacji, a w niej m.in. średnią wartość stężenia trójglicerydów we krwi – na tej podstawie można stwierdzić, że hipertrójglicerydemia była stwierdzona przed rozpoczęciem leczenia i mogła utrzymywać się w czasie terapii, natomiast wzrost stężenia trójglicerydów dotyczył wzrostu tego stężenia w stosunku do wartości początkowej;

<sup>c</sup> analogicznie jak w przypisie b;

<sup>d</sup> w publikacji nie podano informacji o wartości zmiany liczby białych ciałek krwi, ale prawdopodobnie było to zmniejszenie liczby;

ALT – aminotransferaza alaninowa; CK – kinaza kreatyninowa; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości; LDL – lipoproteina niskiej gęstości; T4 – tyroksyna; TC – cholesterol; TG – trójglicerydy; TSH – tyreotropina (hormon tyreotropowy);

akt. – aktywność; stęż. – stężenie.

W większości badań zdarzenia niepożądane raportowano u ponad połowy chorych – od 51,9% w badaniu *Kwon 2016* do 80% w badaniu *Gola 2014*. W trzech badaniach (*FUGETTA*, *PASSION*, *TOC-CATA*) AEs wystąpiły ze znacznie mniejszą częstością – u 14,4% do 23% pacjentów. Były to badania o największej liczebności ocenianej populacji (prawie 700 chorych, w porównaniu do kilkunastu lub kilkudziesięciu pacjentów). W żadnym z badań nie odnotowano zgonów (autorzy podali takie informacje bezpośrednio albo można było je wywnioskować na podstawie dostępnych informacji). W dwóch badaniach podano informacje o częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – w próbie *PASSION* TRAEs wystąpiły u 16,5% chorych, a w *Urrutia 2016* u 43,5% (w niektórych podano dodatkowo związek z leczeniem dla ciężkich AEs oraz AEs będących przyczyną zakończenia leczenia, dane te podano w kolejnych rozdziałach).

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, odnotowanym w każdym badaniu, był ból głowy – zdarzenie to zgłaszało 18,5% do ponad 40% pacjentów. Wyjątkiem były badania *FUGETTA*, *PASSION*, *TOC-CATA*, w których ból głowy zgłaszało kilka procent chorych (3,8% do 7,5%), ale i tak było to najczęstsze AE. Spośród AEs związanych z układem nerwowym zgłaszano jeszcze pojedyncze przypadki zmęczenia, zawrotów głowy, problemów z koncentracją, zaburzeń snu, zaburzeń widzenia, neuropatii obwodowej i migreny.

W każdym badaniu obserwowano zmiany w wynikach parametrów laboratoryjnych, wśród nich w każdej próbie stwierdzano wzrost stężenia lipidów (cholesterolu, trójglicerydów) albo hipercholesterolemię i hipertrójglicydemie – u kilku procent do 33% w *Urrutia 2016*, *Kubica 2011* i *Gola 2014*. Wzrost aktywności kinazy kreatyninowej odnotowano u 2,4% chorych do 20%, w badaniach *Dirschka 2011*, *Gola 2012*, *Gola 2014*. Zaburzenia czynności tarczycy zgłaszano u jednego pacjenta (8,3%) w badaniu *Kubica 2011* oraz w próbie *Dirschka 2011*, w której były to zarówno wzrost jak i obniżenie stężenia TSH i tyroksyny, u mniej niż 2% do 10,4% (w przypadku wystąpienia niskiego stężenia TSH). Dodatkowo u pojedynczych chorych odnotowano wzrost stężenia kreatyniny (*FUGETTA*), wzrost aktywności ALT (*Dirschka 2011*), hiperglikemię i zmianę liczby białych krwinek (obydwa w *Urrutia 2016*). W badaniu *Kwon 2016* podano, że nie stwierdzono nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych.

Zaburzenia związane ze skórą, błoną śluzową oraz tkanką podskórną odnotowano w prawie wszystkich badaniach (wyjątek: *Gola 2013*) u około 1% chorych do 11% (pojedynczy pacjenci). Najczęściej powtarzającymi się AEs z tej kategorii były świąd, pokrzywka, wysypka, a także obrzęk tkanek miękkich, limfatyczny, suchość błon śluzowych i skóry (w jamie ustnej, oka), nadmierne rogowacenie spojówek lub skóry i zeskórnienie spojówek oraz wypadanie włosów.

Dolegliwości ze strony układu pokarmowego objawiały się przeważnie nudnościami, dyskomfortem w jamie brzusznej, nieżytem żołądka, wymiotami, zaburzeniami smaku oraz zapaleniem esicy i odbytnicy. Takie AEs wystąpiły u <1% do 3,7% leczonych. W badaniu *Politek 2016* objawy ze strony przewodu pokarmowego zgłaszało ogółem 18,9% chorych.

Zaburzenia psychiatryczne raportowano w dwóch badaniach – w *Politek 2016* zmiany nastroju (5,3%), objawy depresyjne (2,1%) i zachowania samobójcze (1,1%), a w *TOCCATA* u 4 chorych (0,6%) stwierdzono paranoję.

Spośród zaburzeń naczyniowych zgłaszano zaczerwienienie (*flushing*) u kilku procent chorych w 4 badaniach, oraz u jednego chorego (1,1%) nasilenie trądziku różowatego (badanie *Politek 2016*).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe w postaci bólu stawów lub bólu mięśni raportowano również w 4 badaniach, u 3-5% chorych w badaniu *Politek 2016*, a w pozostałych u pojedynczych pacjentów.

W kategorii zakażenia wystąpiły zapalenie śluzówki nosa i gardła (9,3%) i grypa (2,4%) w badaniu *Dirschka 2011*, oraz zapalenie mieszków włosowych u jednego chorego (1,1%) w badaniu *Politek 2016*.

Dodatkowo u pojedynczych chorych odnotowano chorobę grypopodobną, nadciśnienie tętnicze, duszność, bezsenność, złe samopoczucie, wzrost masy ciała, obniżenie libido, czyrak oraz niekorzystne zmiany w wynikach CED-S.

### 1.8.5.2. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) odnotowano w 4 badaniach (*FUGETTA*, *PASSION*, *TOCCATA*, *Dirschka 2011*). Pośród SAEs wyróżnić można związane bezpośrednio i pośrednio ze stosowaną interwencją, niezwiązane z interwencją oraz takie, których związek przyczynowy z ALL nie został oceniony. W poniższej tabeli przedstawiono SAEs występujące w badaniach bez randomizacji.

Tabela 80. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) w badaniach bez randomizacji.

Badanie	SAEs, n (%)
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>	
	SAEs: 2 (0,30%*),
<i>FUGETTA</i> N=658	parestezja i dodatni wynik testu ciążowego prowadzące do zakończenia leczenia (dla każdego n=1) • Niezwiązane z leczeniem
	SAEs: 8 (1,3%),
<i>PASSION</i> N=631	łyśnienie, ból głowy, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, ból nerek, zawał mięśnia sercowego, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrost stężenia lipidów (n=1 dla każdego), wzrost

Badanie	SAEs, n (%)
	stężenia trójglicerydów: (n=2)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nie określono związku z leczeniem</li> </ul>
TOCCATA N=680	<p>SAEs: 4 (0,6%), obrzęk limfatyczny, paranoja, zapalenie jelita grubego i odbytnicy (z ang. <i>recto-sigmoiditis</i>), obrzęk tkanek miękkich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie określono związku z leczeniem</li> </ul>
<i>Politiek 2016</i>	nie wystąpiły
<i>Urrutia 2016</i> N=62	nie wystąpiły
<i>Kubica 2011</i> N=12	nie wystąpiły
Pozostałe badania	
	SAEs: 3 (1,21%),
<i>Dirschka 2011</i> N=248	zawrót głowy i czyrak (dla każdego n =1) niezwiązane z leczeniem oraz obrzęk naczynioruchowy po zakażeniu gardła pośrednio związany z leczeniem ( <i>remotely related</i> ) (n=1)
<i>Gola 2013</i> N=15	nie wystąpiły
<i>Gola 2014</i> N=15	nie wystąpiły
<i>Kwon 2016</i> N=27	nie wystąpiły

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u mniej niż 1,5% chorych. SAEs ocenione jako pośrednio związane z leczeniem (*remotely related*) wystąpiły u chorych wyłącznie w badaniu *Dirschka 2011*, był to obrzęk naczynioruchowy po zakażeniu gardła u jednego chorego (0,4%). Pozostałe SAEs oceniono jako niezwiązane z leczeniem lub nie określono takiego związku.

### 1.8.5.3. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano w 8 badaniach, w trzech żaden z pacjentów nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu AEs, w dwóch nie wykonano oceny bezpieczeństwa. Najczęściej występującym AEs prowadzącym do przerwania leczenia były bóle głowy: od około 1% chorych w badaniu *FUGETTA* do około 15% w badaniach *Kwon 2016* i *Politiek 2016*. Poniższa tabela przedstawia wszystkie AEs skutkujące przedwczesnym zakończeniem leczenia.

Tabela 81. AEs prowadzące do przerwania leczenia w badaniach bez randomizacji.

Badanie	Zakończenie leczenie z powodu AEs, n (%)	
	Ogółem	Szczegółowo
<b>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej</b>		
<i>FUGETTA</i> N=658	22 (3%) – w tym ALI 10 mg: n (3%), ALI 30 mg: 20 (3%)	ból głowy (n = 7, 1,01%*), nudności (n = 5, 0,76%*), ból stawów (n = 3, 0,46%*), depresja (n = 3, 0,46%*), hipertrójglicerydemia (n = 3, 0,46%*)
<i>PASSION</i> N=631	45 (7,1%)	bóle mięśniowe, depresja, hipercholesterolemia, nudności (dla każdego n=4, 0,63%*) oraz ból głowy (n=9, 1,43%*), zakończenie leczenia z powodu TRAEs: 42 (6,7%)
<i>TOCCATA</i> N=680	42 (6,18%*)	ból głowy (n=26, 3,82%*) i istotne klinicznie zmiany wartości parametrów laboratoryjnych, głównie wzrost stężenia lipidów (n=21, 3,10%*)
<i>Politiak 2016</i> N=95	28 <sup>c</sup> (29,5%)	stężenie trójglicerydów >5,66 mmol/l (n=3 <sup>b</sup> , 3,2%), suchość błon śluzowych oczu, jamy ustnej i ust (n=2, 2,1%), krwawienie z nosa (n=1, 1,1%), łysienie (n=1, 1,1%), objawy ze strony układu pokarmowego (n=9, 9,5%), zaburzenia smaku (n=1, 1,1%), zmienność nastroju (n=2, 2,1%), objawy depresji (n=1, 1,1%), zachowania samobójcze (n=1, 1,1%), ból głowy (n=14, 14,7%), zaburzenia widzenia (n=1, 1,1%), zmęczenie (n=1, 1,1%), zawroty głowy (n=1, 1,1%), problemy z koncentracją (n=1, 1,1%), neuropatia obwodowa (n=1, 1,1%), zaczerwienienie skóry (n=2, 2,1%), ból mięśni (n=2, 2,1%), złe samopoczucie (n=2, 2,1%), redukcja dawki do 10 lub 20 mg z powodu AEs: 23 (24,2%)
<i>Urrutia 2016</i> N=62	2 (3,23%*)	ból głowy i obrzęki nocą
<i>Kubica 2011</i> N=12	1 (8,33%*)	gwałtowne bóle głowy
<b>Pozostałe badania</b>		
<i>Dirschka 2011</i> N=248	21 (8,5%)	ból głowy: 9 (3,6%*), redukcja dawki z powodu AEs: 41 (16,5%), czasowe wstrzymanie leku z powodu AEs: 39 (15,7%)
<i>Gola 2013</i> N=15	żaden pacjent nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu AEs	-
<i>Gola 2014</i> N=15	żaden pacjent nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu AEs	-
<i>Kwon 2016</i> N=27	4 (14,81%*)	ból głowy <sup>a</sup> , spontaniczne ustąpienie AEs lub po podaniu acetaminofenu: 5 (45,5%), redukcja dawki do 10 mg: n (18,2%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>a</sup> ból głowy został wymieniony w publikacji jako najczęstsza przyczyna przerywania leczenia;

<sup>b</sup> brak danych dla n=17;

<sup>c</sup> u jednego pacjenta mogło wystąpić kilka AEs.

Ogółem odsetek chorych przerywających leczenie alitretynołą z powodu AEs wyniósł 6% (3% do 14,81%). W badaniach *Gola 2013* i *Gola 2014* żaden chory nie zakończył leczenia z powodu AEs. Oprócz bólu głowy, najczęstszymi AEs powodującymi przerwanie leczenia alitretynołą były wzrost stężenia lipidów: około 0,5% chorych w badaniu *FUGETTA* do około 3% w badaniach *Politiak 2016*

i TOCCATA oraz dolegliwości ze strony układu pokarmowego: około 1% w badaniach FUGETTA i PASSION do około 10% w badaniu Politek 2016.

#### 1.8.5.4. Wyniki oceny bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń postmarketingowych (Morris 2016)

Ogółem, po wprowadzeniu leku do sprzedaży 5 października 2008 roku, do 31 lipca 2014 zarejestrowano w bazie 3887 zdarzeń niepożądanych, zgłaszanych dla 1794 pacjentów leczonych alitretynoiną. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy/migreny (n = 518 [28,9%] chorych), dyslipidemia (n = 287 [16,0%] chorych), depresja oraz związane z nią objawy (n = 147 [8,2%] chorych), nudności (n = 88 [4,9%] chorych) oraz zaburzenia widzenia i związane z nimi objawy (n = 93 zdarzeń zgłaszanych przez 83 [4,6%] pacjentów). Z kolei rzadko raportowanymi zdarzeniami były zaczerwienienie (*flushing*, n = 58 [3,2%] pacjentów), rumień (n = 38 [2,1%] pacjentów), wzrost aktywności kinazy kreatynowej we krwi (n = 37 [2,1%] pacjentów) oraz suchość warg (n = 18 [1,0%] pacjentów).

W badaniu postmarketingowym odnotowano 12 (0,7%) zgłoszeń ciąży podczas terapii alitretynoiną (czas ekspozycji płodu na alitretynoinę wynosił od 3 dni do 1 miesiąca dla przypadków, które raportowały ten parametr). Spośród tych ciąży, 9 zostało przerwanych na życzenie, natomiast w przypadku 2 nastąpiła spontaniczna aborcja. Jedna ciąża zakończyła się porodem dziecka bez komplikacji.

Spośród 147 pacjentów zgłaszających depresję oraz powiązane z nią objawy, w 25 (17%) przypadkach zdarzenia niepożądane uznano za ciężkie. U 20 (13,6%) pacjentów odnotowano myśli samobójcze, a u jednego próbę samobójczą, natomiast kolejny pacjent zmarł w wyniku samobójstwa. Należy zaznaczyć, że działania niepożądane, takie jak depresja, zaburzenia nastroju i myśli samobójcze są związane z całą grupą retynoidów, do których należy alitretynoina. Z tego powodu zarówno w ChPL, [REDACTED] wyklucza się możliwość stosowania leku u chorych z wywiadem w tym kierunku lub aktywnymi zaburzeniami psychicznymi oraz zaleca się ścisłe monitorowanie w trakcie trwania terapii.

Wśród 287 chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej, u 142 (49,5%) stwierdzono wzrost stężenia cholesterolu, natomiast wzrost stężenia LDL stwierdzono w 6 (2,1%) przypadkach. Ogółem, odnotowano zwiększenie stężenia lipidów u 39 (13,6%) chorych, natomiast zwiększenie stężenia trójglicerydów – u 191 (66,6%) chorych.



## 1.9. Opis badań dla pozostałych komparatorów

### 1.9.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 badania prezentujące wyniki dotyczące interwencji, które zostały wybrane jako aktywne komparatory dla alitretynoiny w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk – *Granlund 1996* (cyklosporyna), *Oosterhaven 2017* (azatiopryna) oraz *Politek 2016* i *Tan 2015* (acytretyna). Nie włączono żadnych prób opisujących PUVA, metotreksat i kortykosteroidy systemowe. We wszystkich analizowanych badaniach podano, że leki te oceniano w populacji pacjentów z ciężką postacią CHE (w dwóch próbach nie sprecyzowano dokładnej definicji takiej oceny – szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w rozdziale opisującym kryteria włączenia).

Próba *Granlund 1996* była badaniem z randomizacją, w którym cyklosporynę porównano z 17,21-dipropionianem betametazonu (BDP) stosowanym miejscowo. W niniejszym raporcie danych z ramienia BDP nie przedstawiano, a badanie opisano jako badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym wyróżniono dwie kohorty – pacjentów, którzy stosowali cyklosporynę od początku badania (wyniki dla I etapu próby) i chorych, którzy otrzymali ją po niepowodzeniu terapii BDP (wyniki dla II etapu próby), zgodnie z protokołem badania. W pierwszej kohorcie oceniono 16 pacjentów, natomiast w drugiej 15 chorych. W badaniu zaznaczono, że włączano chorych z nieprawidłową odpowiedzią na leczenie standardowe (które mogło obejmować miejscowe steroidy, nie podano informacji o ich mocy), przy czym pacjenci włączani do badania musieli mieć przerwę w ich stosowaniu co najmniej 4 tygodnie i rozpoczynali kolejny cykl leczenia BDP stosowanym miejscowo.

Badania *Oosterhaven 2017* i *Tan 2015* były próbami obserwacyjnymi bez grupy kontrolnej – pierwsze miało charakter retrospektywny, natomiast drugie – prospektywny. W *Oosterhaven 2017* analizie poddano dokumentację medyczną 30 pacjentów, którzy byli leczeni azatiopryną, natomiast populację drugiego stanowiło 9 chorych, którzy otrzymywali acytretynę. Dodatkowo w niniejszym rozdziale przedstawiono dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa kohorty pacjentów otrzymujących acytretynę w ramach badania *Politek 2016*. Aby nie powtarzać informacji przedstawionych w raporcie, dane dotyczące metodyki tego badania przedstawiono w rozdziale opisującym badania bez randomizacji dla alitretynoiny.

Szczegółowe informacje na temat metodyki pozostałych prób zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Charakterystyka metodyki badań dla komparatorów.

Badanie	Rodzaj próby	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja NICE	Interwencja	Zakres czasowy obserwacji	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Granlund 1996*</i>	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej	IVA/7/8	cyklosporyna	4 tyg. faza wstępna + 6-12** tyg. leczenia + 6 miesięcy dodatkowej obserwacji (lub do momentu stwierdzenia nawrotu choroby)	16 vs 8	1 (Finlandia)	<i>Sandoz Pharmaceuticals</i> i grant <i>Finska Läkaresällskapet</i>
<i>Oosterhaven 2017</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA/4/8	azatiopryna	zakres czasowy włączania dokumentacji medycznej: styczeń 2000 – 16 grudnia 2015	30	1 (Holandia)	bd.
<i>Tan 2015</i>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	IVA/5/8	acytretyna	24 tygodnie; okres trwania badania: marzec 2012 – wrzesień 2013	9	2 (Kanada)	<i>Tribute Pharmaceuticals</i>

\* z badania przedstawiono informacje odpowiednio na temat kohorty pacjentów, którzy byli leczeni cyklosporyną od początku badania i kohorty chorych, którym cyklosporynę włączono po niepowodzeniu terapii BDP;

\*\* 6 tyg. terapii w przypisanej grupie, po nich chorzy z powodzeniem leczenia przechodzili do 6-miesięcznego okresu dodatkowej obserwacji, a pacjentom z niepowodzeniem terapii zmieniano ją na leczenie z drugiej grupy prowadzone przez kolejne 6 tygodni (razem 12 tygodni leczenia).

Włączone badania przeprowadzono na terenie Finlandii, Holandii i Niemiec – dwa z nich (*Granlund 1996* i *Oosterhaven 2017*) były próbami jednośrodkowymi, natomiast badanie *Tan 2015* przeprowadzono w dwóch ośrodkach. Badania bez grupy kontrolnej (*Oosterhaven 2017* i *Tan 2015*) zostały ocenione jako próby o umiarkowanej jakości metodologicznej wg skali NICE, natomiast próba *Granlund 1996* jako badanie o wysokiej jakości.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacji na temat przepływu chorych w trzech analizowanych próbach. Badanie *Granlund 1996* ukończyło 82,9% chorych, w tym w grupie cyklosporyny 80% pacjentów, a próbę *Tan 2015* ukończyło 66,7% chorych. Natomiast w retrospektywnej analizie *Oosterhaven 2017* podano, że terapię przed 3 miesiącem leczenia, w którym oceniano stan pacjenta wg skali PGA, zakończyło 56,7% chorych. Tylko w tym badaniu podano informacje o utracie pacjentów z obserwacji (2 chorych w okresie do 3 miesięcy leczenia).

Tabela 83. Przepływ chorych w badaniach dla komparatorów.

Badanie	Przepływ chorych w badaniu
<i>Granlund 1996</i>	do badania włączono 41 pacjentów (20 w grupie cyklosporyny i 21 w grupie BDP); ogółem w I etapie próby terapię przerwało 6 chorych (z powodu naruszenia protokołu, wystąpienia AEs i niepowodzenia terapii – po 2 chorych; chorzy wykluczeni z powodu naruszenia protokołu zostali poddani randomizacji, ale zostali wykluczeni z powodu niezdolności do uczestnictwa; 1 chory przerwał udział w badaniu już w fazie wstępnej); autorzy podali, że częstość przerwania udziału w badaniu z powodu AEs i niepowodzenia terapii była podobna w analizowanych grupach; dodatkowo 1 pacjent przerwał terapię podczas II etapu badania (niezdolność do uczestnictwa w wizytach kontrolnych); łącznie terapię przerwało 7 (17,1%*) pacjentów, a próbę ukończyło 34 chorych (16 w grupie cyklosporyny, a 18 w grupie BDP)
<i>Oosterhaven 2017</i>	do badania włączono 30 pacjentów, 17 (56,7%) z nich zakończyło terapię przed 3 miesiącem leczenia (15 z powodu AEs, a 2 zostało utraconych z obserwacji); w okresie od 3 miesięcy do 1 roku leczenia terapię zakończyło kolejnych 7 (23,3%) chorych (4 z powodu braku odpowiedzi, 2 zostało utraconych z obserwacji, 1 z powodu braku odpowiedzi i AEs); w 2. roku leczenie zakończyło 2 chorych (1 z powodu remisji, 1 z powodu własnej decyzji); w okresie 3. do 6. roku terapię zakończyło 2 pacjentów (1 został utracony z obserwacji, 1 z powodu własnej decyzji), dodatkowo jeden z pacjentów był cenzorowany w 3. roku terapii, gdyż wykazywał wtedy pełną odpowiedź ( <i>full clearance</i> ), w momencie zamknięcia bazy danych 1 pacjent nadal otrzymywał azatioprynę (w 6. roku leczenia)
<i>Tan 2015</i>	do badania włączono 9 pacjentów, 3 z nich (33%) nie ukończyło badania – 1 z powodu braku efektywności, 1 z powodu zrezygnowania bez podania konkretnego powodu i 1 z powodu nasilenia zapalenia skóry na twarzy

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 1.9.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.9.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich analizowanych próbach uwzględniono pacjentów z ciężką postacią przewlekłego wyprysku rąk (CHE). W próbie *Tan 2015* sprecyzowano, że w przypadku kobiet włączano pacjentki w wieku pomenopauzalnym, w badaniu *Oosterhaven 2017* podano, że chodziło o dorosłych pacjentów, natomiast w próbie *Granlund 1996* włączano chorych w wieku 20-70 lat. Najdokładniej ciężką postać schorzenia zdefiniowano w próbie *Tan 2015* – włączano do niej pacjentów, u których zaobserwowano zajęcie powierzchni rąk (wg PGA) co najmniej w 30%. U pacjentów musiały występować pęknięcia, obrzęki, przekrwienia oraz świąd i ból ocenione jako ciężkie, oraz rumień, hiperkeratozy/lichenizacja i/lub łuszczenia ocenione jako umiarkowane do ciężkich. W badaniu *Oosterhaven 2017* podano, że jedynym z kryteriów włączenia była ciężka postać CHE (bez szczegółowej definicji). Z kolei w próbie *Granlund 1996* słowo „ciężki” pojawia się jedynie w tytule publikacji do badania – przyjęto jednak, że podane kryteria włączenia w postaci znaczącego upośledzenia i nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne potwierdzają, że pacjenci włączeni do tego badania charakteryzowali się właśnie taką postacią choroby. W dwóch badaniach (*Granlund 1996* i *Tan 2015*) wymagano, aby schorzenie utrzymywało się co najmniej 6 miesięcy.

W próbie *Oosterhaven 2017* nie zdefiniowano kryteriów wykluczających pacjentów. Natomiast w dwóch pozostałych badaniach czynnikiem wykluczającym było rozpoznanie innej choroby skóry, np. łuszczycy, która mogłaby zaburzyć ocenę efektywności analizowanego leku (w przypadku próby

Oosterhaven 2017 dopuszczono włączenie pacjentów z łagodnym atopowym zapaleniem skóry). Kryteriami wykluczającymi były także różnego rodzaju terapie stosowane w określonych okresach przed włączeniem do danych prób m.in. ogólnoustrojowe i miejscowe kortykosteroidy, fototerapia czy metotreksat.

Szczegółowe informacje o stosowanych kryteriach włączenia i wykluczenia zestawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 84. Kryteria selekcji chorych w badaniach dla komparatorów.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Granlund 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki przewlekły wyprysk rąk, występujący nieprzerwanie od <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>chorzy obojga płci</li> <li>wiek: 18-70 lat</li> <li>chorzy rekrutowani z jednego uniwersyteckiego szpitala dermatologicznego między kwietniem 1992 a sierpniem 1993</li> <li>znaczące upośledzenie i nieodpowiednia odpowiedź na leczenie konwencjonalne np. chlorowcowane miejscowe kortykosteroidy stosowane <math>\geq 3-4</math> tygodnie i/lub PUVA i unikanie istotnych alergenów kontaktowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inna choroba skóry (np. łuszczycza) stwierdzona na podstawie badań histopatologicznych</li> <li>leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni bądź miejscowymi kortykosteroidami lub promieniowaniem ultrafioletowym w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>inne standardowe kryteria wykluczenia stosowane przy terapii cyklosporyną</li> </ul>
Oosterhaven 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki przewlekły wyprysk rąk</li> <li>dorośli</li> <li>leczenie azatiopryną</li> <li>dopuszczano chorych ze współistniejącym łagodnym atopowym zapaleniem skóry</li> <li>zakres czasowy włączania dokumentacji medycznej: styczeń 2000 – 16 grudnia 2015</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Tan 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki przewlekły wyprysk rąk, utrzymujący się <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>mężczyźni i kobiety w wieku pomenopauzalnym</li> <li>choroba w stopniu ciężkim, definiowana wg PGA jako zajęcie <math>\geq 30\%</math> najbardziej objętej zmianami chorobowymi ręki w postaci pęknięć, obrzęków, przekrwień oraz świądu/bólu, ocenionych jako ciężkie w skali od 0 do 4, oraz rumienia, hiperkeratozy/lichenizacji i/lub łuszczenia, ocenionych jako umiarkowane do ciężkich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne choroby skóry (np. łuszczycza), które mogłyby wpłynąć na ocenę efektywności leku</li> <li>stosowanie ogólnoustrojowych retinoidów lub metotreksatu w ciągu 24 tygodni, fototerapii w ciągu 4 tygodni lub innych doustnych terapii wykorzystywanych w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk oraz miejscowych terapii w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>aktywna depresja i choroba zapalna jelit</li> </ul>

### 1.9.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Jak zaznaczono w próbie Granlund 1996, poza częstością wcześniejszego stosowania antybiotyków, nie stwierdzono istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych pacjentów włączonych do analizowanych grup (cyklosporyna vs BDP) w procesie randomizacji. Chorzy z grupy rozpoczynającej badanie terapią cyklosporyną byli w wieku około 36 lat, zaś wyprysk rąk występował u nich średnio od 5 lat. W grupie tej mężczyźni stanowili 35% chorych. Większość pacjentów stosowało wcześniej ogólnoustrojowe steroidy oraz PUVA (po 90%). U pacjentów występował

przeważnie suchy/hiperkeratynotyczny typ CHE (80%). Punktacja oceniająca aktywność choroby wyniosła około 13/36 punktów, co wskazuje, że była ona mniejsza niż umiarkowana. Punktacja skali VAS pokazuje natomiast, że chorzy oceniali ból związany ze schorzeniem jako umiarkowany (54/100), natomiast zaburzenia snu jako łagodne (24/100). W badaniu nie podano osobnych charakterystyk dla pacjentów, którzy po niepowodzeniu terapii BDP w I etapie próby, przeszli na leczenie cyklosporyną w II jej etapie.

W badaniu *Oosterhaven 2017* uwzględniono natomiast pacjentów w większości z nawracającym pęcherzykowym CHE (86,7%) – inne typy CHE występowały u pojedynczych chorych. Autorzy badania zaznaczyli, że taka populacja cechuje się zatem opornością na leczenie i często jest u nich stosowana cyklosporyna, po niepowodzeniu której wdraża się terapię analizowanym przez nich lekiem – azatio-pryną. Średni czas leczenia tym lekiem w tej retrospektywnej próbie wyniósł około 2 miesięcy – terapię chorzy rozpoczynali w wieku około 50 lat. Mężczyźni stanowili połowę analizowanej populacji, a atopowe zapalenie skóry występowało u 53,3% chorych.

Najmniej danych na temat wyjściowych charakterystyk pacjentów przedstawiono w próbie *Tan 2015*. Zgodnie z punktacją skali mTLSS u chorych w stopniu umiarkowanym do ciężkiego występowały hiperkeratozy, rumień, łuszczenia i pęknięcia. Natomiast przekrwienia miały łagodny charakter.

Szczegółowe informacje na temat wyjściowych charakterystyk pacjentów w poszczególnych próbach zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 85. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach dla komparatorów.

Badanie	Interwencja	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Czas trwania HE (SD) [lata]	Wcześniejsze leczenie	Typ CHE	Aktywność choroby (SD) [pkt]	Rozległość zmian skórnych (SD) [%]	Ocena bólu (SD)/ocena zaburzeń snu (SD) [mm w skali VAS]	Ocena wg skali mTLSS (SD) [pkt]	Użycie emolientów (SD) [g/2 tyg.]	AZS (%)	Średni czas trwania terapii (SD) [miesiące]
Granlund 1996**	cyklosporyna	20	7 (35%*)	36 (9)	5 (6)	sterydy ogólnoustrojowe: 18 (90%)* PUVA: 18 (90%)* antybiotyki: 13 (65%)*^	pęcherzykowy: 4 (20%*) suchy/ hiperkeratynotyczny: 16 (80%*)	12,9 (3,7)	33 (21)	54 (29)/ 24 (27)	bd.	134 (147)	bd.	bd.
	BDP	21	11 (52,4%*)	40 (11)	8 (8)	sterydy ogólnoustrojowe: 18 (85,7%)* PUVA: 17 (81,0%)* antybiotyki: 6 (71,4%)*^	pęcherzykowy: 5 (23,8%*) suchy/ hiperkeratynotyczny: 16 (76,2%*)	13,7 (3,3)	48 (32)	48 (21)/ 23 (19)	bd.	123 (134)	bd.	bd.
Oosterhaven 2017	azatiopryna	30	15 (50,0%)	50,0 (14,2)^^	bd.	bd.	nawracający pęcherzykowy: 26 (86,7%)* hiperkeratynotyczny: 1 (3,3%)* przewlekły szczerelinowy: 1 (3,3%)* miąższowy: 2 (6,6%)*	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	16 (53,3%)	1,98 (7,43)
Tan 2015	acytretyna	9	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	rumień: 2,00 (0,50) łuszczenie: 2,44	bd.	bd.	bd.

Badanie	Interwencja	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Czas trwania HE (SD) [lata]	Wcześniejsze leczenie	Typ CHE	Aktywność choroby (SD) [pkt]	Rozległość zmian skórnych (SD) [%]	Ocena bólu (SD)/ocena zaburzeń snu (SD) [mm w skali VAS]	Ocena wg skali mTLSS (SD) [pkt]	Użycie emolientów (SD) [g/2 tyg.]	AZS (%)	Średni czas trwania terapii (SD) [miesiące]
											(0,53)			
											hiperkeratoza/lichenizacja: 2,44 (0,53)			
											przekrwienie: 0,67 (0,71)			
											pęknięcia: 2,56 (0,73)			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przedstawiono ogólne informacje dla grup wyróżnionych zgodnie z randomizacją przeprowadzoną w badaniu;

^ p < 0,05;

^^ wiek w momencie rozpoczęcia leczenia;

AZS – atopowe zapalenie skóry.

### 1.9.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu *Granlund 1996* ocenianą interwencją stanowiła **cyklosporyna**, podawana od momentu rozpoczęcia badania przez 6 tygodni lub po 6 tygodniach stosowania BDP przez kolejne 6 tygodni. W próbie zastosowano dawkę 3 mg/kg/dzień leku. Dodatkowo chorzy mogli kontynuować wcześniej stosowane emolienty.

W próbie *Oosterhaven 2017* interwencją stanowiła **azatiopryna**. Średnia dawka w momencie rozpoczęcia terapii wynosiła 50 mg/dzień, w momencie jej zakończenia 100 mg/dzień. Jako leczenie dodatkowe 43,3% pacjentów stosowało doustne kortykosteroidy.

Z kolei w badaniu *Tan 2015* u chorych stosowano **acytretynę** – jej dawka początkowa wynosiła 10 mg/dzień. U 77,8% chorych została ona zwiększona do 30 mg/dzień. Terapia podawana była przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów, u których stwierdzono zupełne lub prawie zupełnie ustąpienie zmian chorobowych wg PGA w 12. tygodniu leczenia.

Szczegółowe informacje o interwencjach stosowanych w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 86. Opis interwencji stosowanej w badaniach dla komparatorów.

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
<i>Granlund 1996</i>	<b>cyklosporyna</b> – doustnie w dawce 3 mg/kg/dzień (miękkie żelatynowe kapsułki zawierające 25, 50 i 100 mg cyklosporyny)	emolienty
<i>Oosterhaven 2017</i>	<b>azatiopryna</b> ; średnia dawka w momencie rozpoczęcia terapii wynosiła 50 (SD: 0) mg/dzień, natomiast w momencie zakończenia leczenia 100 (SD: 75) mg/dzień	doustne kortykosteroidy, u 13 (43,3%) chorych
<i>Tan 2015</i>	<b>acytretyna</b> w dawce początkowej 10 mg/dzień, dawka mogła być zwiększona do 30 mg/dzień w przypadku dobrej tolerancji leku przez chorego w ciągu pierwszych 4 tygodni; lek podawano przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów, u których stwierdzono zupełne lub prawie zupełnie ustąpienie zmian chorobowych wg PGA w 12. tygodniu; dawka acytretyny została zwiększona do 30 mg/dzień u 7 (77,8%) chorych	nie sprecyzowano

### 1.9.4. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków, wybranych jako komparatory dla alitretynoiny w terapii ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk. Z prób wypisano informacje na temat punktów końcowych, które można było odnieść do wyników badań dotyczących alitretynoiny (RCT i prób obserwacyjnych).



Tabela 87. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach dla komparatorów.

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>cyklosporyna</b>		
Granlund 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>cyklosporyna (I etap badania, N=16):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>powodzenie terapii:</b> 8* (50%)</li> <li>– powodzenie terapii – chorzy z rozpoznanymi alergiami kontaktowymi vs pacjenci bez nich: 1/4 (25%*) vs 7/12 (58,3%*)</li> <li>– powodzenie terapii – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PUVA: 0 (0%) – u 1 chorego stwierdzono niepowodzenie, a u innego pacjenta terapię przerwano po 2 tygodniach z powodu AEs</li> <li>– punktacja oceniająca aktywność choroby<sup>^</sup>: średnio z 12,9 na 7,3, średnia zmiana -6 (SD: 4,3), 57% wartości wyjściowej, p &lt; 0,001</li> <li>– ponadto, <b>istotna statystycznie redukcja w ocenie rozległości zmian skórnych, występowaniu swędzenia, użyciu emolientów oraz zaburzeniach snu</b></li> <li>– maksymalna efektywność: po pierwszych 2 tygodniach leczenia</li> <li>– dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii: w ocenie 60% chorych; taka sama w ocenie badaczy</li> </ul> </li> <li>• <u>cyklosporyna po niepowodzeniu BDP (II etap badania, N=15):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>powodzenie terapii:</b> 6* (67%)</li> <li>– poprawa wszystkich ocenianych punktów końcowych skuteczności w porównaniu do 6. tygodnia, kiedy zakończono terapię BDP</li> <li>– <b>istotna redukcja dotyczyła oceny aktywności choroby<sup>^</sup> i zaburzeń snu</b> – odpowiednio średnia zmiana i SD: -3,3 (3,4), p &lt; 0,01 i -16 (21), p &lt; 0,05</li> <li>– dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii: w ocenie 50% chorych; w ocenie 75% badaczy</li> </ul> </li> <li>• <u>ocena nawrotu (u pacjentów, którzy I etap badania zakończyli powodzeniem terapii cyklosporyną, N=8):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– po okresie 2 tygodni <b>nawrót</b> stwierdzono u 4* (50%) chorych</li> <li>– po 24 tygodniach obserwacji nawrotu nie stwierdzono u 1 pacjenta</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=28 – chorzy, którzy otrzymali cyklosporynę</li> <li>• <b>AEs ogółem:</b> 19 (67,9%); najczęściej: AEs związane z układem pokarmowym, parestezje i ból głowy</li> <li>• nie stwierdzono przypadków nadciśnienia oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi poza wartości określające normy</li> <li>• żaden chory nie musiał przerwać terapii z powodu nadciśnienia lub niewydolności nerek</li> <li>• wzrost stężenia kreatyniny we krwi o &gt; 30% powyżej wartości wyjściowych: 2 (7,1%*)</li> <li>• dobra lub bardzo dobra tolerancja leku: w ocenie 80% chorych w I etapie badania, w ocenie 92% chorych w II etapie; ocena badaczy była podobna</li> <li>• przerwanie terapii z powodu zawrotów głowy, wymiotów i obrzęku twarzy: 1 (3,6%*)</li> </ul>
	Oosterhaven 2017 (N = 30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zupelne lub prawie zupelne ustapienie zmian lub zmiany umiarkowane (PGA1)</b>, w 3. miesiącu leczenia: 7 (2,3%)*</li> <li>• <b>umiarkowana poprawa (PGA2):</b> 5 (16,7%)*</li> <li>• <b>brak zmian lub ich pogorszenie (PGA3):</b> 1 (3,3%)*</li> </ul>
<b>acytretyna</b>		
Politiuk 2016 (N = 109)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zupelne lub prawie zupelne ustapienie zmian lub zmiany umiarkowane (PGA1):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wyprysk hiperkeratynotyczny: 50,7%</li> <li>– nawracający wyprysk pęcherzykowy: 26,7%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek AEs: 59 (54,1%)</li> <li>• <b>redukcja dawki z powodu AEs:</b> 22 (20,2%)</li> <li>• <b>zakończenie leczenia z powodu AEs:</b> 47 (43,1%) (z czego u 9 chorych nastąpiła wcześniejsza re-</li> </ul>

Badanie	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inne: 52,4%</li> <li>- <b>ogółem: 47,7%</b></li> <li>• <b>umiarkowana poprawa (PGA2):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyprysk hiperkeratynotyczny: 16,4%</li> <li>- nawracający wyprysk pęcherzykowy: 40,0%</li> <li>- inne: 28,6%</li> <li>- <b>ogółem: 22,0%</b></li> </ul> </li> <li>• <b>brak zmian lub ich pogorszenie (PGA3):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyprysk hiperkeratynotyczny: 8,2%</li> <li>- nawracający wyprysk pęcherzykowy: 20,0%</li> <li>- inne: 9,5%</li> <li>- <b>ogółem: 10,1%</b></li> </ul> </li> <li>• odsetek chorych przyjmujących acytretynę po 12, 24 i 36 tyg. oraz roku obserwacji: 74,3%, 45,5%, 33,8% i 23,2%</li> <li>• mediana czasu do zakończenia leczenia („overall” drug survival duration) [lata]: 0,4 (95% CI: 0,29; 0,51)</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu stwierdzenia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian: 26 (23,9%); wśród tych chorych 8 (30,8%) pacjentów zostało utrconych z obserwacji, u 7 (26,9%) wystąpił nawrót choroby (mediana do nawrotu choroby wyniosła 4 miesiące), a pozostałych 10 (38,5%) chorych utrzymywało taką odpowiedź na leczenie w zakresie obserwacji od 1 miesiąca do ponad roku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja dawki)</li> <li>• poszczególne AEs oraz zakończenie leczenia z powodu tych AEs (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>badania laboratoryjne</i>: stężenie cholesterolu &gt; 7,77 mmol/l (3,7%, 2,8%), stężenie trójglicerydów &gt; 5,66 mmol/l (4,6%, 0,9%)</li> <li>- <i>związane ze skórą</i>: suchość błony śluzowej (43,1%, 12,8%), krwawienie z nosa (5,5%, 1,8%), wysypka/swędzenie (10,1%, 1,8%), utrata włosów (9,2%, 4,6%), obrzęk (1,8%, 0,9%)</li> <li>- <i>związane z układem pokarmowym</i>: objawy żołądkowo-jelitowe (6,4%, 2,8%)</li> <li>- <i>psychiatryczne</i>: zmiany nastroju (2,8%, 1,8%), objawy depresyjne (0,9%, 0,9%)</li> <li>- <i>związane z układem nerwowym</i>: ból głowy (11,0%, 7,3%), zaburzenia widzenia (7,3%, 1,8%), zmęczenie (6,4%, 1,8%), zawroty głowy (1,8%, 0%), problemy z koncentracją (1,8%, 0,9%)</li> <li>- <i>związane z układem krążenia</i>: palpacje (0,9%, 0,9%), nasilenie trądziku różowatego (0,9%, 0,9%)</li> <li>- <i>mięśniowo-szkieletowe</i>: ból mięśni (1,8%, 0,9%), ból stawów (3,7%, 2,8%)</li> <li>- <i>zakażenia</i>: zanokcica (1,8%, 1,8%)</li> <li>- <i>inne</i>: złe samopoczucie (3,7%, 2,8%), bezsenność (0,9%, 0,9%), krwimocz (0,9%, 0,9%)</li> </ul> </li> </ul>
<p><i>Tan 2015</i> (N = 9)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian wg PGA:</b> 33,3% (95% CI: 9-69%)</li> <li>• <b>zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych lub zmiany umiarkowane wg PGA:</b> 44% (95% CI: 15-77%)</li> <li>• zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (<b>mTLSS</b>): <u>istotna poprawa</u>: -45%, -6,3 (SD: 4,7), p = 0,02</li> <li>• <b>stopień zaawansowania choroby:</b> <u>brak istotnych zmian</u>, p = 0,69</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs: zgodne z ogólnym profilem bezpieczeństwa acytretyny</li> <li>• SAEs: brak</li> </ul>

<sup>^</sup> każda ręka była oceniana oddzielnie - objawy (rumień, łuszczenie, naciekanie, otarcie, tworzenie strupów [crusting], pechąrze) kategoryzowane w skali 0-3 (0 – brak, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 - ciężkie); maksymalna punktacja = 36.

## Cyklosporyna

W badaniu *Granlund 1996* wyróżniono dwie kohorty pacjentów, w których zastosowano cyklosporynę – chorych, którzy rozpoczęli terapię cyklosporyną od początku próby (a więc chorzy, którzy spełnili kryteria włączenia do badania, uwzględniające nieodpowiednią odpowiedź na leczenie konwencjonalne np. chlorowcowane miejscowe kortykosteroidy stosowane przez co najmniej 3-4 tygodnie i/lub PUVA) oraz pacjentów, u których wdrożono ją po niepowodzeniu terapii BDP. Powodzenie terapii (zdefiniowane jako redukcja punktacji oceniającej aktywność choroby do ≤ 50% wyjściowej) odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu kohortach, odpowiednio 50% i 67%. W pierwszej kohorcie istotną poprawę stwierdzono we wszystkich analizowanych punktach końcowych, w drugiej znamiennej redukcję odnotowano w ocenie aktywności choroby i zaburzeń snu. Redukcja punktacji

aktywności choroby u pacjentów stosujących cyklosporynę od początku badania wyniosła -6 (SD: 4,3),  $p < 0,001$ , a u chorych, którzy otrzymali cyklosporynę po niepowodzeniu BDP -3,3 (SD: 3,4),  $p < 0,01$ . W obu kohortach podobny odsetek chorych ocenił skuteczność terapii jako dobrą lub bardzo dobrą – 50% i 60% odpowiednio kohorcie I i II. W próbie *Granlund 1996* u chorych, u których stwierdzono powodzenie terapii cyklosporyną w I etapie badania (8 pacjentów), analizowano także nawrót choroby – u połowy pacjentów stwierdzono go po upływie 2 tygodni, a po 24 tygodniach nawrotu nie obserwowano tylko u jednego pacjenta. W grupie 28 pacjentów, którzy otrzymali cyklosporynę w badaniu, AEs odnotowano u 67,9% pacjentów – najczęściej były to zdarzenia związane z układem pokarmowym, parestezje oraz ból głowy. Żaden z chorych nie przerwał terapii z powodu nadciśnienia tętniczego lub niewydolności nerek. Tolerancja leku została oceniona jako dobra lub bardzo dobra przez 80% chorych otrzymujących cyklosporynę od początku próby i u 92% pacjentów, którym wdrożono ją po niepowodzeniu terapii BDP. Jeden (3,6%) chory przerwał terapię cyklosporyną na skutek zawrotów głowy, wymiotów i obrzęku twarzy.

### Azatiopryna

Dane z retrospektywnej próby *Oosterhaven 2017* wskazują, że w 3. miesiącu leczenia azatiopryną zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych lub umiarkowane zmiany chorobowe wystąpiły u 2,3% chorych. Z kolei brak zmian lub ich pogorszenie odnotowano u 3,3% pacjentów. Zaznaczyć należy, że przed wykonaniem oceny w tym punkcie czasowym prowadzona terapia została przerwana u 17/30 (56,7%) chorych (u 15 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, a dwóch chorych zostało utraconych z obserwacji). Łącznie w całym okresie analizowania danych (6 lat) przerwanie terapii z powodu AEs stwierdzono u 16/30 (53,3%) chorych – do najczęstszych tego typu zdarzeń należały: AEs związane z przewodem pokarmowym (26,7%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (16,7%) oraz objawy grypopodobne i ból stawów (po 6,7%). W badaniu podano, że podczas terapii azatiopryną nie zaobserwowano szkodliwych (*harmful*) zdarzeń niepożądanych.

### Acytretyna

W próbach *Politek 2016* i *Tan 2015* zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych rąk odnotowano odpowiednio u 23,9% i 33,3% chorych (w momencie zakończenia leczenia – 12 lub 24 tygodnie). Z kolei zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych bądź umiarkowane zmiany stwierdzono u podobnego odsetka chorych w obu badaniach, odpowiednio u 47,7% i 44%. W próbie *Tan 2015* podano dodatkowo, że wśród pacjentów z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych nawrót choroby stwierdzono u 26,9% pacjentów (z tym, że 30,8% chorych zostało utraconych z obserwacji), a u 38,5% taka odpowiedź na terapię acytretyną utrzymywała

się w okresie od 1 miesiąca do ponad roku. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 4 miesiące. Odsetek chorych kontynuujących leczenie po 12, 24 i 36 tygodniach oraz roku obserwacji wyniósł odpowiednio 74,3%, 45,5%, 33,8% i 23,2%. Mediana czasu do zakończenia leczenia wyniosła 0,4 roku (95% CI: 0,29; 0,51). Ponadto autorzy próby *Politek 2016* przeprowadzili analizę częstości uzyskiwania poszczególnych kategorii PGA w różnych podtypach CHE – odnotowano, że częstość osiągnięcia PGA1 było nieco wyższa u chorych z hiperkeratynotycznym wypryskiem rąk niż w populacji ogólnej, a znacząco mniejsza u pacjentów z nawracającym wypryskiem pęcherzykowym, odpowiednio 50,7% vs 47,7% vs 26,7%. Z kolei w próbie *Tan 2015* podano także, że terapia acytretyną skutkowała istotną zmianą punktacji mTLSS: -45%, -6,3 (SD: 4,7) – znamienych zmian nie stwierdzono w przypadku oceny stopnia zaawansowania choroby. Zdarzenia niepożądane ogółem stwierdzono w tym badaniu u ponad połowy pacjentów, z czego u 20,2% doprowadziły one do redukcji dawki acytretyny, a u 43,1% do zakończenia jej stosowania. Do najczęściej obserwowanych AEs należały: suchość błony śluzowej (12,8%), ból głowy (7,3%) i utrata włosów (4,6%). W próbie *Tan 2015* podano tylko, że obserwowane AEs były zgodne z ogólnym profilem bezpieczeństwa analizowanego leku i że nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

## 1.10. Zestawienie wyników dla alitretynoiny i komparatorów

W niniejszym rozdziale przedstawiono opisowe porównanie populacji oraz wyników głównych badań z randomizacją i bez randomizacji oceniających alitretynoinę z próbami dotyczącymi wybranych w raporcie komparatorów. W przypadku opisów chorych uwzględnionych w poszczególnych badaniach dane te zestawiono także z kryteriami projektu programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

### 1.10.1. Analizowane populacje chorych

W poniższej tabeli przedstawiono główne kryteria włączenia i wykluczenia lub charakterystyki wyjściowe populacji z poszczególnych prób uwzględnionych w niniejszej analizie, umożliwiające odniesienie do projektu programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Tabela 88. Charakterystyka populacji badań dla alitretynoiny i komparatorów, uwzględnionych w analizie.

Opisywany parametr	ALI – badania z randomizacją			ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna (Tan 2015)	Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)	[Redacted]	Ocena heterogeniczności kryteriów między próbami
	BACH	HANDEL	Ruzicka 2004						
Wiek	18-75 lat średni wiek (SD): 47 (13), 48 (13) i 48 (12) lat <sup>^</sup>	18-75 lat średni wiek (SD): 47,1 (12,6) i 47,5 (13,0) lat <sup>^^</sup>	18-70 lat średni wiek (SD): 47,1 (bd.) i 47,5 (bd.) lat <sup>^^^</sup>	w próbach Urrutia 2016, Dirschka 2011, Gola 2014, Kwon 2016 podano, że włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat zakres średniego wieku w badaniach: 34,1-53,05 lat	mężczyźni i kobiety w wieku pomenopauzalnym średni wiek: bd.	dorośli średni wiek: bd.	18-70 lat średni wiek (SD): 36 (9) i 40 (11)**	[Redacted]	niska
Zaawansowanie schorzenia	ciężki CHE (wg skali PGA) odsetek chorych z ciężkim CHE: 100%, 99% i 100% <sup>^</sup>	ciężki CHE (wg skali PGA) odsetek chorych z ciężkim CHE: 100% i 100% <sup>^^</sup>	umiarkowane lub ciężkie CHE (wg skali PGA) odsetek chorych z ciężkim CHE: 35% i 35% <sup>^^^</sup>	w próbach uwzględniono chorych z ciężkim CHE (tylko w próbie Kwon 2016 włączano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim CHE) przyjęto, że w rzeczywistej praktyce klinicznej lek powinien być stosowany zgodnie ze wskazaniami	ciężki CHE (definiowany wg PGA jako zaangażowanie ≥ 30% najbardziej zajętej zmianami chorobowymi ręki w postaci pęknięć, obrzęków, przekrwień oraz świądu/bólu, ocenionych jako ciężkie w skali od 0 do 4 oraz obecność rumienia, hiperkerato-	ciężki CHE (bez sprecyzowanej definicji)	ciężki CHE (bez sprecyzowanej definicji)	[Redacted]	wysoka

Opisywany parametr	ALI – badania z randomizacją	ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna (Tan 2015)	Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)		Ocena heterogeniczności
Charakterystyka wyprysku rąk	utrzymujący się ≥ 6 miesięcy	utrzymujący się ≥ 6 miesięcy	utrzymujący się ≥ 3 miesiące	występujący od ≥ 6 miesięcy	bd.	występujący od ≥ 6 miesięcy Średni czas trwania choroby (SD): 5 (6) i 8 (8)**	niska
			zawartymi w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego, dlatego uznano, że badania prowadzone we wnioskowanej populacji, nawet gdy nie było to jednoznacznie zdefiniowane	zy/lichenizacji i/lub łuszczenia, ocenionych jako umiarkowane do ciężkich)			
			zakres odsetka chorych z ciężkim CHE wg PGA#: 62-100%*				
			w próbie FU-GETTA utrzymujący się od 3 miesięcy do 3 lat, w TOCCATA ≥ 3 lata lub wystąpienie ≥ 2 zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy, w Dirschka 2011 ≥ 6 miesięcy, w Gola 2014 ≥ 6 miesięcy lub > 2 zaostrzenia choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy i w Kwon 2016 ≥ 3 miesiące				

Opisywany parametr	ALI – badania z randomizacją	ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna (Tan 2015)	Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)		Ocena heterogeniczności
		<p>średni czas trwania choroby [lata]: 5,26 (Kubica 2011) i 3,56 (Kwon 2016)</p> <p>mediana czasu trwania choroby [lata]: 9,93 (Gola 2013) i 9,5 (Gola 2014)</p>					
Wcześniejsze leczenie	<p>oporność na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie miejscowymi kortykosteroidami ≥ 8 tygodni w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, z brakiem odpowiedzi lub odpowiedzi przemijającą; 8 tygodni leczenia obejmowało 4 tygodnie terapii najsilniejszymi kortykosteroidami miejscowymi (np. propionian klobetazolu)</li> <li>stosowanie standardowych środków pielęgnujących skórę, w tym emolientów i środków ochronnych, bez istotnej poprawy</li> </ul>	<p>oporność na wcześniejszą miejscową terapię steroidami, z niezadowolającymi wynikami leczenia w wywiadzie</p> <p>oporność na standardową terapię, co definiowano jako brak odpowiedzi lub odpowiedź przejściowa na co najmniej 4 tygodnie leczenia miejscowymi kortykosteroidami lub nietolerancja takiej terapii</p> <p>odsetek chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brakiem odpowiedzi: 24% i 17%<sup>^^^</sup></li> <li>odpowiedzią przejściową: 76% i 85%<sup>^^^</sup></li> <li>brakiem tolerancji: 4% i 3%<sup>^^^</sup></li> </ul>	<p>we wszystkich badaniach wymagano oporności na miejscowe kortykosteroidy lub taka oporność występowała u większości pacjentów albo podano, że takie leczenie było u nich stosowane wcześniej, a chorobę zdefiniowano jako oporną (w FUGETTA, PASSION, TOCCATA, Kubica 2011, Dirschka 2011, Gola 2013, Gola 2014, Urrutia 2016 i Schindler 2014 sprezyzo-</p>	bd.	bd.	<p>znaczące upośledzenie i nieodpowiedź na leczenie konwencjonalne np. chlorowcowane miejscowe kortykosteroidy stosowane przez co najmniej 3-4 tygodnie i/lub PUVA</p> <p>ogólnoustrojowe steroidy: 90% i 85,7%**</p> <p>PUVA: 90% i 81,0%**</p> <p>antybiotyki: 65% i 71,4%**</p>	wysoka

Opisywany parametr	ALI – badania z randomizacją	ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna (Tan 2015)	Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)		Ocena heterogeniczności
	<ul style="list-style-type: none"> <li>unikanie czynników drażniących i alergenów (jeśli zidentyfikowane), bez istotnej poprawy</li> <li>wykluczone inne stany chorobowe, które mogą przypominać CHE</li> </ul> <p>odsetek chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brakiem odpowiedzi: 43%, 48% i 40%^</li> <li>odpowiedzią przejściową: 53%, 49% i 59%^</li> <li>brakiem tolerancji: 1%, 3% i 1%^</li> </ul>	<p>choroby musiały zostać ocenione jako ciężkie zgodnie ze skalą PGA</p>	<p>wano, że chodzi o silne kortykosteroidy)</p>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT i/lub AST &gt; 250% GGN</li> <li>trójglicerydy &gt; 200% GGN</li> <li>cholesterol lub LDL &gt; 200% GGN</li> <li>wynik skali CES-D (Centre for Epidemiological Studies Depression scale) ≥ 20</li> <li>poważne zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie</li> <li>immunosupresanty w okresie poprzednich 4 tygo-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieprawidłowości w czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT i/lub AST &gt; 150% GGN</li> <li>trójglicerydemia (&gt; 250% GGN)</li> <li>cholesterolemia (&gt; 150% GGN)</li> </ul> </li> <li>choroby psychiczne w wywiadzie</li> <li>immunosupresanty w okresie poprzednich 4 tygodni</li> <li>rozpoznana nadwrażliwość na retinoidy lub inny składnik ocenianych leków lub rozpoznany niedobór</li> </ul>	<p>w większości prób wymagano ujemnego wyniku testu ciężowego</p>	<p>aktywna depresja</p>	<p>bd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni bądź miejscowymi kortykosteroidami lub promieniowaniem ultrafioletowym w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania</li> </ul>	<p>wysoka</p>



Opisywany parametr	ALI – badania z randomizacją	ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna (Tan 2015)	Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)	Ocena heterogeniczności	Ocena heterogeniczności
dni <ul style="list-style-type: none"> <li>znana nadwrażliwość na retinoidy lub jakikolwiek składnik badanego leku lub rozpoznany niedobór odporności</li> </ul>	odporności						



Opisywany parametr	ALI – badania z randomizacją	ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna (Tan 2015)	Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)	[Redacted]	Ocena heterogeniczności
						[Redacted]	

\* w badaniu *Urrutia 2016* dane odnośnie ciężkości CHE w momencie diagnozy były dostępne dla 43 (69,3%) chorych, i u 9 (14,5%) chorobę oceniono jako ciężką (nie wiadomo czy według kryteriów PGA - określenia „severe”, „intense” lub „considerable”);

\*\* przedstawiono ogólne informacje dla grup wyróżnionych zgodnie z randomizacją przeprowadzoną w badaniu (odpowiednio cyklosporyna vs BDP);

- # ciężkość choroby mogła być definiowana według różnych kryteriów w poszczególnych badaniach, porównując jednak odsetek chorych z ciężkim CHE według definicji PGA widać wyraźnie, że większość pacjentów w każdym z badań miała chorobę ciężką;
- ^ ALI 10 mg vs ALI 30 mg vs PBO;
- ^^ ALI 30 mg vs PBO;
- ^^^ ALI 10 mg vs PBO.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**1.10.2. Uzyskane wyniki**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z głównych badań z randomizacją i bez randomizacji opisujących alitretynoinę oraz badań dla komparatorów. Z badań dotyczących analizowanego leku przed-

stawiono te punkty końcowe, które odnaleziono w co najmniej jednej z prób przedstawiającej dane dla acytretyny, azatiopryny i cyklosporyny (w przypadku analizy bezpieczeństwa wzięto pod uwagę zdarzenia niepożądane najczęściej obserwowane podczas terapii komparatorami; z kolei dla badań obserwacyjnych oceniających alitretynoinę podano zakresy odsetków lub obserwowanych zmian). W tabeli informacje dotyczące dawki 10 mg ALI w badaniach z randomizacją zamieszczono w celach informacyjnych – w opisie pod nią szczegółowe dane podano dla alitretynoiny w dawce 30 mg.

Tabela 89. Zestawienie wyników i skuteczności – badania dotyczące alitretynoiny i komparatorów.

Punkt końcowy	ALI – badania z randomizacją		ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna		Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)	Ocena heterogeniczności definicji między próbami	
	BACH	HANDEL		Politeik 2016	Tan 2015				
zupelne lub prawie zupelne ustapienie zmian wg skali PGA	definicja	jak w opisie punktu koncowego	jak w opisie punktu koncowego	jak w opisie punktu koncowego	bd.	jak w opisie punktu koncowego	bd.	bd.	niska
	wyniki	27,5% – 10 mg 47,7% – 30 mg	39,6%	42-100%#	bd.	33,3%	bd.	bd.	
zupelne ustapienie zmian, prawie zupelne ustapienie zmian lub zmiany łagodne wg skali PGA	definicja	jak w opisie punktu koncowego	jak w opisie punktu koncowego	jak w opisie punktu koncowego	w badaniu przedstawiono informacje o zupelnym ustapieniu zmian (100%), prawie zupelnym ustapieniu zmian (90-99%) i znaczącej poprawie (50%-89%) (określone jako PGA1)	w badaniu przedstawiono informacje o zupelnym ustapieniu zmian (100%), prawie zupelnym ustapieniu zmian (90-99%) i znaczącej poprawie (50%-89%) (określone jako PGA1)	w badaniu przedstawiono informacje o zupelnym ustapieniu zmian (100%), prawie zupelnym ustapieniu zmian (90-99%) i znaczącej poprawie (50%-89%) (określone jako PGA1)	bd.	wysoka
	wyniki	49,5% – 10 mg 62,1% – 30 mg	54,7%	58,3-100%; dodatkowo w Politeik 2016 PGA1: 51,6%	47,7%	44%	23,3%**	bd.	
zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS)	definicja	zgodnie ze skalą	zgodnie ze skalą	w dwóch próbach podano mediany procentowej zmiany od wartości wyjściowej	bd.	zgodnie ze skalą	bd.	bd.	niska
	wyniki	-50,79% – 10 mg -60,80% – 30 mg	-53,99%	-82,1% i -50,4% (odpowiednio Dirschka 2011 i Kwon 2016)	bd.	-45%, p = 0,02	bd.	bd.	
rozległość zmian chorobowych	definicja	procent zajęcia zmianami cho-	zgodnie ze skalą	bd.	bd.	bd.	bd.	ocena obu stron rąk (łącznie 100%)	niska



Punkt końcowy	ALI – badania z randomizacją		ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna		Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)	Ocena heterogeniczności definicji między próbami	
	BACH	HANDEL		Politek 2016	Tan 2015				
	robowymi najbardziej dotkniętej strony ręki (grzbietowej lub dłoniowej) z najgorzej zajęta zmianami ręką								
wyniki	-40,01% – 10 mg -54,15% – 30 mg	-46,56%	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	istotna statystycznie redukcja rozległości zmian skórnych (zarówno w grupie chorych leczonych cyklosporyną od początku badania, jak i chorych leczonych cyklosporyną po BDP)	
nawrót choroby	definicja	ocena mTLSS większą lub równą 75% punkcji wyjściowej w okresie 24 tygodni po zakończeniu leczenia	wystąpienie zmian w stopniu ciężkim w okresie 48 tygodni obserwacji po zakończeniu leczenia	definicję podano w dwóch próbach (pojawienie się z powrotem ≥ 75% początkowych objawów choroby – Kubica 2011, uzyskanie oceny nasilenia choroby „umiarkowana do ciężkiej” w okresie 24 tygodni po zakończeniu leczenia alitretynoiną – Kwon 2016)	bd.	bd.	bd.	wzrost punktacji oceniającej aktywność choroby i/lub stopień rozległości choroby (ang. extent of disease) do ≥ 75% wyjściowej	wysoka
wyniki	25,2% – 10 mg 38,5% – 30 mg	39%	0-57,1%	bd.	bd.	bd.	87,5%* (po 24 tygodniach)		

Punkt końcowy		ALI – badania z randomizacją		ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna		Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)	Ocena heterogeniczności definicji między próbami
		BACH	HANDEL		Politek 2016	Tan 2015			
czas do zakończenia leczenia	definicja	bd.	bd.	mediana [lata]	mediana [lata]	bd.	bd.	bd.	niska
	wyniki	bd.	bd.	0,38 (95% CI: 0,30; 0,47)	0,4 (95% CI: 0,29; 0,51)	bd.	bd.	bd.	
bardzo dobra lub dobra ocena terapii przez pacjentów/lekarzy	definicja	bd.	bd.	jak w opisie punktu końcowego	bd.	bd.	bd.	jak w opisie punktu końcowego	niska
	wyniki	bd.	bd.	pacjenci: 53,6-75% lekarze: 57,4-80%	bd.	bd.	bd.	pacjenci (cyklosporyna od początku badania/po niepowodzeniu BDP): 60%/50% lekarze (cyklosporyna od początku badania/po niepowodzeniu BDP): 60%/75%	
bezpieczeństwo	AEs ogółem	51,7% – 10 mg 59,5% – 30 mg	73,0%	14,4-80% w Politek 2016: 65,3%	54,1%	bd.	bd.	67,9% (najczęstsze: AEs związane z układem pokarmowym, parestezje, ból głowy)	nie dotyczy
	AEs prowadzące do przerwania leczenia	5,7% – 10 mg 9,5% – 30 mg	11%	3-29,5% w Politek 2016: 29,5%	43,1%	bd.	53,3%	bd.	
	suchość błony śluzowej	bd.	bd.	8,3-13,7% w Politek 2016: 13,7%	43,1%	bd.	bd.	bd.	
	wysypka/swędzenie	bd.	3,0%	0,3-11,1% w Politek 2016: 2,1%	10,1%	bd.	bd.	bd.	

Punkt końcowy	ALI – badania z randomizacją		ALI – badania bez randomizacji	Acytretyna		Azatiopryna (Oosterhaven 2017)	Cyklosporyna (Granlund 1996)	Ocena heterogeniczności definicji między próbami
	BACH	HANDEL		Politek 2016	Tan 2015			
ból głowy	bd.	bd.	3,8-41,67% w Politek 2016: 34,7%	11,0%	bd.	bd.	bd.	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przed wykonaniem oceny w tym punkcie czasowym prowadzona terapia została przerwana u 17/30 (56,7%) chorych (u 15 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, a dwóch chorych zostało utraconych z obserwacji);

# bez danych z próby Politek 2016, gdzie ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono uwzględniając jednocześnie kilka instrumentów, w tym PGA, PaGA oraz mTLSS – szczegółów oceny jednak nie przedstawiono;

^ w populacji chorych z ciężkim CHE przedstawiono jedynie wynik dla zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian wg skali PGA.

Zestawiając rezultaty badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alitretynoiny z próbami dla wybranych komparatorów w terapii chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk zaznaczyć należy, że jest to porównanie ograniczone. Po pierwsze wszystkie próby włączone do oceny komparatorów zostały opisane jako badania bez grupy kontrolnej (próba *Granlund 1996* była badaniem z randomizacją, jednak w próbie jako komparator zastosowano miejscowy BDP (nie stanowiący komparatora w niniejszym raporcie), natomiast w badaniu *Politiek 2016* dwie wyróżnione kohorty, które jednak nie stanowiły dla siebie grup kontrolnych i dodatkowo różniły się one znacząco okresem ekspozycji na oceniane leki, więc opisano je w osobnych rozdziałach), co uniemożliwiło wykonanie porównanie pośredniego przez jeden możliwy komparator dla prób z randomizacją – placebo. Dodatkowo wyniki z tych badań są szczątkowe, a w dwóch z nich pochodzą z oceny retrospektywnej co jest kolejnym czynnikiem zmniejszającym wiarygodność takiego zestawienia – podobnie jak różnice w definicjach analizowanych punktów końcowych, jak też całkowity ich brak dla niektórych ocenianych parametrów.

Odsetek chorych uzyskujących **zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych wg PGA** w badaniach z randomizacją dla alitretynoiny w dawce 30 mg wyniósł 39,6-47,7%. Podobnie było w większości prób bez randomizacji, gdzie odsetek ten mieścił się w zakresie 42-100%. Dane na temat tego punktu końcowego odnaleziono wyłącznie dla oceny acytretyny – taką kategorię wg skali PGA uzyskało 33,3% chorych (*Tan 2015*).

Ocenę **zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian bądź zmian łagodnych wg PGA** w badaniach z randomizacją lub bez randomizacji dla alitretynoiny zestawiono z wynikami dla komparatorów, które przedstawiały odsetki chorych z **zupełnym, prawie zupełnym ustąpieniem zmian lub znaczącą poprawą (określoną jako PGA1)**. Odpowiednio w badaniach z randomizacją i obserwacyjnych taką oceną wg PGA uzyskało 54,7-62,1% i 58,3-100% pacjentów, podczas gdy PGA1 u chorych stosujących acytretynę stwierdzono u 44-47,7% pacjentów, a po leczeniu azatiopryną u 23,3% chorych. W badaniu dotyczącym oceny cyklosporyny nie przedstawiono takich danych. Takie jednak zestawienie obarczone jest ograniczeniem w postaci różnych definicji tych punktów końcowych – w przypadku prób z alitretynoiną ten punkt końcowy oznacza zajęcie mniej niż 10% powierzchni zajętej ręki (wraz z co najmniej jedną łagodną zmianą w postaci rumienia, złuszczenia, nadmiernego rogowacenia/liszajowacenia oraz pęcherzyków, obrzęku, pęknięć czy świądu i bólu), natomiast w badaniach dla komparatorów 50-100% ustąpienie zmian chorobowych. Tylko w jednym z badań bez randomizacji dotyczących alitretynoiny podano dane na temat częstości uzyskiwania PGA1, która wyniosła 51,6%.

**Zmianę zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS)** w analizie dla komparatorów odnaleziono jedynie w próbie *Tan 2015* – po terapii acytretyną był on istotnie, o 45% niższy. Większe zmiany tego punktu końcowego odnotowano w badaniach dotyczących alitretynoiny – w próbach z randomizacją zmiany mTLSS wyniosły średnio od -53,99% do -60,80%, natomiast w próbach bez randomizacji mediana procentowej zmiany wyniosła -82,1% i -50,4% (odpowiednio w badaniach *Dirschka 2011* i *Kwon 2016*).

W badaniach z randomizacją opisujących skuteczność alitretynoiny podano także informacje na temat **rozległości zmian chorobowych** – przedstawiono w nich konkretne rezultaty, wskazujące na zmniejszenie objawów choroby od -46,56% do -54,15%. W próbach oceniających komparatory taką informację odnaleziono jedynie dla badania z cyklosporyną – zarówno u pacjentów leczonych cyklosporyną od początku badania, jak i po niepowodzeniu terapii BDP, redukcja rozległości zmian chorobowych była istotna.

W przypadku oceny **nawrotów objawów** podkreślić trzeba, że w zasadzie w każdym z badań, w którym odnaleziono wyniki dla tego punktu końcowego, zastosowano różne ich definicje. Dla przykładu w próbie *BACH* nawrót definiowano jako ocenę mTLSS większą lub równą 75% punktacji wyjściowej w okresie 24 tygodni po zakończeniu leczenia, w badaniu *HANDEL* jako wystąpienie zmian w stopniu ciężkim w okresie 48 tygodni obserwacji po zakończeniu leczenia, a w próbie oceniającej cyklosporynę (*Granlund 1996*) jako wzrost punktacji oceniającej aktywność choroby i/lub stopień rozległości choroby (ang. *extent of disease*) do  $\geq 75\%$  wyjściowej. Pomijając te różnice w badaniach z randomizacją i bez randomizacji dla alitretynoiny częstość nawrotów wyniosła około 39% i 0-57,1% (wartość 0 pochodzi z badania, które uwzględniło 12 chorych), natomiast po terapii cyklosporyną 87,5%.

Zarówno w badaniach obserwacyjnych oceniających alitretynoinę, jak i w próbie analizującej skuteczność acytretyny stwierdzono porównywalny **czas do zakończenia leczenia**, który wyniósł odpowiednio 0,38 i 0,4 lat. Podobnie było z częstością **oceny skuteczności terapii jako dobrej lub bardzo dobrej** – za taką leczenie oceniło co najmniej 50% zarówno chorych, jak i lekarzy.

**Zdarzenia niepożądane ogółem** stwierdzono u 59,5-73,0% i 14,4-80% pacjentów, odpowiednio w badaniach z randomizacją i bez randomizacji, oceniających alitretynoinę. W przypadku komparatorów takie dane pozyskano tylko z prób *Politek 2016* i *Granlund 1996* – w trakcie terapii acytretyną AEs ogółem wystąpiły u 54,1% chorych, a podczas leczenia cyklosporyną u 67,9% pacjentów. **AEs prowadzące do przerwania leczenia** stwierdzono u 9,5-11% chorych w badaniach RCT i 3-29,5% pacjentów z badań obserwacyjnych dotyczących alitretynoiny, u 43,1% pacjentów stosujących acytrety-

nę i 53,3% chorych leczonych azatiopryną. Ogółem częstość **najczęstszych poszczególnych AEs** obserwowanych w badaniach dla komparatorów była wyższa niż ta, obserwowana podczas terapii alitretynołą.

### 1.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Toctino u pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (CHE), nie reagujących na leczenie silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo została oceniona w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo.

Najczęstsze reakcje niepożądane na lek (ADR) obserwowane podczas leczenia alitretynołą to: ból głowy (30 mg: 23,9%; 10 mg: 10,8%), rumień (30 mg: 5,5%; 10 mg: 1,7%), nudności (30 mg: 5,1%; 10 mg: 2,4%), uderzenia gorąca (30 mg: 5,9%; 10 mg: 1,6%) i zmiany wartości badań laboratoryjnych obejmujące zwiększone stężenia trójglicerydów (30 mg: 35,4%; 10 mg: 17,0%), zwiększone stężenia cholesterolu (30 mg: 27,8%; 10 mg: 16,7%), zmniejszone stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, 30 mg: 8,4%; 10 mg: 6,0%) i zmniejszone stężenia wolnej tyroksyny - T4 (30 mg: 10,5%; 10 mg: 2,9%). Te odwracalne reakcje niepożądane na lek są zależne od wielkości dawki i można je złagodzić poprzez zmniejszenie dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane – sklasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali alitretynoinę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo. Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 90. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (na podstawie ChPL Toctino 2017).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układ chłonny	-	Niedokrwistość, zwiększona zdolność wiązania żelaza, zmniejszona liczba monocytów, zwiększona liczba trombocytów	-	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	-	Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	-	Zmniejszone stężenie TSH, zmniejszone stężenie wolnej T4	-	-	-
Zaburzenia psychiczne	-	Depresja	-	-	Zmiany nastroju, myśli samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	-	Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe	-
Zaburzenia oka	-	Zapalenie spojówek, suchość oczu, podrażnienie oczu	Niewyraźne widzenie, zaćma	-	Pogorszenie się widzenia nocnego
Zaburzenia ucha i błędnika	-	Szumy uszne	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Uderzenia gorąca, nadciśnienie	-	Zapalenie naczyń	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	Krwotok z nosa	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Nudności, suchość w ustach, wymioty	Dyspepsja	-	Nieswoiste zapalenie jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększona aktywność aminotransferaz <sup>^</sup>	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Suchość skóry, suchość ust, zapalenie warg, wyprysk <sup>^</sup> , zapalenie skóry <sup>^</sup> , rumień, łysienie	Świąd, wysypka, łuszczenie się skóry, wyprysk z pęknięciami skóry	Zaburzenia paznokci, reakcje nadwrażliwości na światło	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Bóle stawów <sup>^</sup> , bóle mięśni <sup>^</sup>	Egzostoza, (hiperostoza), zesztyniające zapalenie stawów kręgosłupa	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zmęczenie	-	-	Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Hipertrójglice rydemia, zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, hipercholesterolemia	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi	-	-	-

<sup>^</sup> ogólna częstość występowania działań niepożądanych nie była większa niż obserwowana w równoległej grupie placebo.

Stosowaniu retynoidów, w tym alitretynoiny, towarzyszyły objawy psychiatryczne, w szczególności depresja, zmiany nastroju i myśli samobójcze. W badaniach klinicznych, z których wykluczono pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi aktualnie lub w wywiadzie, pacjenci byli monitorowani pod kątem depresji za pomocą skali oceny depresji CES-D (ang. *Center for Epidemiological Studies Depression*). Leczenie alitretynoina nie wiązało się ze zmianami wyników na skali CES-D.



W badaniach klinicznych z zastosowaniem alitretynoiny nie zaobserwowano następujących zdarzeń niepożądanych, ale zostały one zaobserwowane w przypadku stosowania innych retynoidów: cukrzyca, daltonizm (niedobory widzenia barw) i nietolerancja soczewek kontaktowych.

Leczeniu retynoidami o działaniu ogólnym towarzyszyły zmiany mineralizacji kości i zwapnienia pozakostne. W badaniach klinicznych z zastosowaniem alitretynoiny często stwierdzano zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa i zwapnienia więzadeł u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk przed leczeniem (stan wyjściowy) z niewielką progresją u małej liczby pacjentów podczas leczenia. Obserwacje te odpowiadały zmianom zwyrodnieniowym zależnym od wieku. Pomiary gęstości kości (DXA) nie wskazywały zależnego od dawki wpływu na mineralizację kości.

## 1.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania alitretynoiny w populacji dorosłych chorych z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs – *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance)* prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Center* – w celu identyfikacji działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej u chorych leczonych alitretynoiną.

**Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Toctino, podobnie na stronach EMA oraz FDA.**

### *Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych*

Działania niepożądane najczęściej zgłaszane u chorych leczonych alitretynoiną do bazy *EudraVigilance* (stan na wrzesień 2017: 297 zgłoszeń) należą do kategorii: zaburzenia układu nerwowego (n = 87; 29,3% zgłoszonych chorych, u których wystąpiło działanie niepożądane), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 56; 18,9%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 55; 18,5%) (*EudraVigilance 2017*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 665 chorych leczonych alitretynoiną i łącznie odnotowano 1196 zdarzeń niepożądanych u tych chorych. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń układu nerwowego (n = 223; 18,6% zgłoszonych zdarzeń), zaburzeń psychiatrycznych (n = 192; 16,1%) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n = 120; 10,0%) (*WHO-UMC 2017*).

Opisany powyżej profil podejrzewanych działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych do baz *EudraVigilance* i *VigiAccess™* jest zbliżony do profilu działań niepożądanych alitretynoiny przedstawionym w ChPL produktu leczniczego Toctino (bardzo częste występowanie zaburzeń układu nerwowego i częste występowanie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej). Interpretując podane informacje nale-

ży jednak mieć na uwadze, że dane gromadzone w bazach ADRs nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym działaniem i nie mogą stanowić podstawy określania prawdopodobieństwa wystąpienia danego działania niepożądanego u pacjentów leczonych danym produktem leczniczym (*EudraVigilance 2017, WHO-UMC 2017*).

Data ostatniego dostępu: 08.11.2017 r.

### 1.13. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie alitretynoiny, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „alitretinoin”. Wyszukiwanie przeprowadzono 8 listopada 2017 r. i otrzymano odpowiednio 21 i 11 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nieopisanych (tzn. takich, przy których w bazie *clinicaltrials.gov* nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne, lub które, w przypadku bazy *clinicaltrialsregister.eu*, zostały opisane jako „ongoing”), prób klinicznych z randomizacją lub prób bez randomizacji prowadzonych w populacji chorych z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, opornych na leczenie miejscowymi kortykosteroidami.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 rekordy w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 1 rekord w bazie *clinicaltrialsregister.eu* (1 unikalny rekord – odnaleziono dodatkowo badania już zidentyfikowane w ramach przeszukania *clinicaltrials.gov*). Podsumowanie obecnie trwających, nieopublikowanych badań dotyczących alitretynoiny zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania alitretynoiny.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
<b>baza <i>clinicaltrials.gov</i></b>			
NCT00519675	Open Label Treatment of Patients With Chronic Hand Dermatitis Who Have Participated in a Previous Clinical Trial Involving Oral Alitretinoin.	<b>Metodyka:</b> badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej. <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa (głównie) oraz skuteczności stosowania alitretynoiny u pacjentów z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk opornych na leczenie miejscowymi kortykosteroidami, którzy brali udział w badania oceniających doustną alitretynoinę.	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2007. <b>Zakończenie:</b> nie przedstawiono <b>Liczba uczestników:</b> 150 <b>Sponsor:</b> <i>Basilea Pharmaceutica</i> Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT03026946	Efficacy of Oral Alitretinoin Versus Oral Cyclosporine in Patients With Severe Recurrent Vesicular Hand Eczema. A Randomized Prospective Open-Label Trial With Blinded Outcome Assessment.	<b>Metodyka:</b> badanie z randomizacją, prospektywne, bez zaślepienia (zaślepienie w zakresie osób oceniających punkty końcowe). <b>Cel:</b> porównanie skuteczności alitretynoiny z cyklosporyną u pacjentów w leczeniu ciężkiego, nawracającego wyprysku rąk u dorosłych, opornych na standardowe leczenie	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2017 <b>Zakończenie:</b> marzec 2020 (zakończenie w ramach głównego punktu końcowego: marzec 2019) <b>Liczba uczestników:</b> 76 <b>Sponsor:</b> <i>University Medical Center Groningen</i> Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT03026907	Efficacy of Oral Alitretinoin Versus Oral Azathioprine in Patients With Severe Chronic Non-hyperkeratotic Hand Eczema. A Randomized Prospective Open-label Trial With Blinded Outcome Assessment.	<b>Metodyka:</b> badanie z randomizacją, prospektywne, bez zaślepienia (zaślepienie w zakresie osób oceniających punkty końcowe). <b>Cel:</b> porównanie skuteczności alitretynoiny z cyklosporyną w leczeniu ciężkiego, przewlekłego wyprysku	<b>Rozpoczęcie:</b> maj 2016 <b>Zakończenie:</b> grudzień 2018 <b>Liczba uczestników:</b> 116 <b>Sponsor:</b> <i>University Medical Center Groningen</i> Badanie w toku, trwa rekruta-

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
(bez hiperkeratozy) u dorosłych pacjentów, opornych na standardowe leczenie.			
<b>baza <i>clinicaltrialsregister.eu</i></b>			
2014-004741-27	Comparison of Alitretinoin with PUVA as the first line treatment in patients with severe chronic hand eczema (ALPHA).	<p><b>Metodyka:</b> randomizowane badanie z aktywną grupą kontrolną, bez zaślepienia</p> <p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa alitretynoiny oraz terapii PUVA w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, opornych na leczenie steroidami.</p>	<p><b>Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja:</b> cja pacjentów</p> <p><b>Rozpoczęcie:</b> nie przedstawiono (rekord włączono do bazy 1 czerwca 2016 roku)</p> <p><b>Zakończenie:</b> nie przedstawiono</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 780</p> <p><b>Sponsor:</b> nie przedstawiono</p> <p>Badanie w toku</p>

## 1.14. Wyniki

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (*Blair 2016* oraz *Garnock-Jones 2009*) o niskiej jakości (uzyskały odpowiednio 4 i 2 punkty na 11 możliwych w skali AMSTAR). W przeglądach tych zidentyfikowano badania odnalezione w ramach wyszukiwania do niniejszej analizy, co potwierdziło czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Ogółem w analizowanych przeglądach wykazano, że alitretynoina stosowana u dorosłych chorych na ciężki CHE, oporny na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami, jest dobrze tolerowaną i skuteczną opcją terapeutyczną. Większość AEs miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej występującymi AEs były: ból głowy, rumień, nudności, zaczerwienienie twarzy, wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów, spadek stężenia TSH i fT4.

Ostatecznie w analizie uwzględniono 20 publikacji:

- 3 opisujące badania kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, porównujące alitretynoinę z placebo w populacji dorosłych chorych z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, nie odpowiadającym na silne miejscowe kortykosteroidy: *Fowler 2014* (badanie *HANDEL*), *Ruzicka 2004*, *Ruzicka 2008* (badanie *BACH*);
- 1 opisującą badanie kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, porównujące reterapię alitretynoiną z placebo w populacji chorych z zupełnym albo prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych po pierwszym cyklu alitretynoiny w badaniu *BACH*, u których doszło do nawrotu objawów: *Bissonnette 2010*;
- 1 opisującą badanie kliniczne z randomizacją (RCT) i podwójnym zaślepieniem, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, nie odpowiadającym na silne miejscowe kortykosteroidy, porównujące dwie różne dawki alitretynoiny (10 mg vs 30 mg): *Schmitt-Hoffmann 2011*;
- 6 opisujących badania bez randomizacji oceniające alitretynoinę, prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world evidence*): *Augustin 2016* (*FUGETTA*), *Diepgen 2012* (badanie *TOCCATA*), *Kubica 2011*, *Politek 2016*, *Thaçi 2016* (badanie *PASSION*), *Urrutia 2016*;
- 5 opisujących prospektywne badania bez randomizacji oceniające alitretynoinę: *Dirschka 2011*, *Gola 2013*, *Gola 2014*, *Kwon 2016*, *Schindler 2014*;
- 1 publikację opisującą badanie postmarketingowe oceniające dane dotyczące bezpieczeństwa alitretynoiny, i porównując je z wynikami badań *BACH* oraz *HANDEL*: próbę *Morris 2016*;
- 3 publikacje opisujące 3 badania oceniające komparatory uwzględnione w niniejszej analizie: *Granlund 1996* oceniające cyklosporynę, *Oosterhaven 2017* oceniające azatioprynę oraz *Tan*

2015 oceniający acytretynę (wyniki dla acytretyny przedstawiono także w wymienionej powyżej próbie *Politek 2016*).

W przypadku interwencji PUVA badania rozważane do włączenia przedstawiały populacje chorych z różnymi jednostkami chorobowymi, wśród których CHE było rzadkie lub próby oceniające populację umiarkowaną do ciężką tego schorzenia, ale nie podające odrębnych wyników, albo badania w populacji z CHE opornym na wcześniejsze leczenie, bez informacji o ciężkości choroby. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku badań dotyczących metotreksatu. Dlatego też żadna z prób dotycząca tych dwóch interwencji nie została włączona do niniejszej analizy. Nie odnaleziono żadnych badań oceniających glikokortykosteroidy systemowe.

#### Badania z randomizacją, ALI vs PBO

Włączono 3 badania RCT z podwójnym zaślepieniem, porównujące alitretynoinę w dawce 10 lub 30 mg z placebo u chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk (CHE): *BACH (Ruzicka 2008)*, *HANDEL (Fowler 2014)* i *Ruzicka 2004* (w próbie włączono pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim stanem choroby; w populacji chorych z ciężkim CHE udało się wyróżnić jedynie dane prezentujące odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych, ponadto leczenie stosowano tylko przez 12 tygodni). Łącznie analizowane próby przedstawiają informacje o 498 pacjentach stosujących ALI 10 mg, o 707 chorych dla ALI 30 mg oraz o 581 pacjentach z grupy placebo.

#### ALI 30 mg vs PBO

W przypadku alitretynoiny 30 mg w porównaniu do placebo (wyniki pochodzą z metaanaliz badań *BACH* i *HANDEL*, chyba, że zaznaczono inaczej) odnotowano:

- istotnie większe prawdopodobieństwo **zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w całościowej ocenie przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*)**: RB = 2,78 (95% CI: 2,22; 3,48), NNT = 4 (95% CI: 4; 5),  $p < 0,0001$  oraz **w ocenie pacjenta (PaGA, z ang. *Patient Global Assessment*)**: RB = 2,74 (95% CI: 2,17; 3,47), NNT = 4 (95% CI: 4; 5),  $p < 0,0001$ ;
- znamienne większą częstość osiągnięcia **zupełnego** ustąpienia zmian chorobowych w ramach oceny PGA: RB = 5,37 (95% CI: 3,36; 8,58), NNT = 6 (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$  oraz **prawie zupełnego** ustąpienia zmian chorobowych: RB = 1,93 (95% CI: 1,46; 2,55), NNT = 10 (95% CI: 7; 15),  $p < 0,0001$ ;
- dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia **co najmniej łagodnego stopnia** choroby wg PGA: RB = 1,78 (95% CI: 1,55; 2,05), NNT = 4 (95% CI: 4; 5),  $p < 0,0001$ ,

- istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia **umiarkowanej** lub **ciężkiej** choroby wg PGA, odpowiednio: RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,93), NNT = 16 (95% CI: 9; 66),  $p < 0,0089$  i RR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,63), NNT = 6 (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$ ;
- o 30% mniejsze ryzyko stwierdzenia **braku odpowiedzi** ogółem wg PaGA: RR = 0,70 (95% CI: 0,64; 0,78), NNT = 4 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$  (*HANDEL*); podobnie w przypadku ryzyka  **pogorszenia zmian** lub **braku różnic** w ramach oceny PaGA, odpowiednio: RR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,67), NNT = 12 (95% CI: 9; 22),  $p < 0,0001$  i RR = 0,47 (95% CI: 0,36; 0,61), NNT = 8 (95% CI: 6; 13),  $p < 0,0001$ ;
- istotnie większe **zmniejszenie całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS** (z ang. *modified total lesion symptom score*): WMD = -23,82 (95% CI: -28,29; -19,35) p.p.,  $p < 0,0001$ ,
- znamienne większą **redukcję rozległości zmian chorobowych**: WMD = -21,81 (95% CI: -27,49; -16,13) p.p.,  $p < 0,0001$ ;
- istotnie krótszą medianę **czasu do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian** chorobowych: 142 vs 184 dni,  $p < 0,001$  (*HANDEL*);
- brak istotnych różnic w czasie do **nawrotów** objawów choroby i ich częstotści;
- w ocenie **jakości życia** istotnie większą redukcją całkowitego wyniku kwestionariusza *Skin-dex-29*, -33 pkt vs -15 pkt,  $p < 0,001$ ;
- brak znamienych różnic w ocenie wpływu choroby na ograniczenia w pracy wg skali WLQ (*BACH*);
- brak istotnych różnic w ocenie poszczególnych domen kwestionariusza WPAI, oceniającego pogorszenie wydajności w pracy i możliwości wykonywania codziennych czynności (*BACH*);
- podobną częstość występowania niekorzystnych zmian w punktacji skali CES-D, jak i wielkością zmian tej punktacji na końcu leczenia (*BACH*);
- w ocenie **bezpieczeństwa** istotnie większe ryzyko występowania:
  - AEs ogółem: RR = 1,31 (95% CI: 1,18; 1,45), NNH = 7 (95% CI: 5; 11),  $p < 0,0001$ ,
  - AEs związanych z leczeniem: RR = 2,01 (95% CI: 1,02; 3,96), NNH = 5 (95% CI: 3; 48),  $p = 0,0437$ ,
  - AEs prowadzących do przerwania terapii: RR = 2,09 (95% CI: 1,34; 3,28), NNH = 19 (95% CI: 13; 43),  $p = 0,0012$ ,
  - bólów głowy: RR = 3,42 (95% CI: 2,44; 4,80), NNH = 6 (95% CI: 5; 8),  $p < 0,0001$ ,
  - rumienia: RR = 5,80 (95% CI: 2,11; 15,96), NNH = 24 (95% CI: 17; 42),  $p = 0,0007$ ,
  - nudności: RR = 3,93 (95% CI: 1,79; 8,61), NNH = 25 (95% CI: 17; 49),  $p = 0,0006$ ,
  - zaczerwienienia: RR = 7,92 (95% CI: 2,56; 24,54), NNH = 23 (95% CI: 16; 39),  $p = 0,0003$ ,



- zwiększonego stężenia trójglicerydów we krwi: RR = 7,66 (95% CI: 2,00; 29,30), NNH = 32 (95% CI: 22; 62), p = 0,0029,
- wymiotów: RR = 8,05 (95% CI: 1,01; 63,99), NNH = 43 (95% CI: 24; 246), p = 0,0485 (HANDEL),
- szumu w uszach: RR = 4,36 (95% CI: 1,26; 15,15), NNH = 30 (95% CI: 17; 127), p = 0,0204 (HANDEL).

**ALI 10 mg vs PBO**

Alitretynoina w dawce 10 mg w odniesieniu do placebo charakteryzowała się:

- **istotnie większą częstością** uzyskiwania **zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian wg PGA**: RB = 1,66 (95% CI: 1,18; 2,34), NNT = 10 (95% CI: 6; 24), p = 0,0040 w badaniu *BACH* (w próbie *Ruzicka 2004* wynik porównania był liczbowo zbliżony, ale wynik nie osiągnął istotności, co może wynikać z niedużej liczebności analizowanych w tej próbie grup i czasu leczenia do 12 tygodnia);
- **znamiennie większą częstością** uzyskiwania **zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian wg PaGA**: RB = 1,60 (95% CI: 1,11; 2,30), NNT = 12 (95% CI: 7; 38), p = 0,0121 (badanie *BACH*);
- ponad 3-krotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia **zupełnego ustąpienia** zmian chorobowych wg PGA, RB = 3,19 (95% CI: 1,37; 7,41), NNT = 16 (95% CI: 10; 36), p = 0,0070 (*BACH*);
- brakiem istotnych różnic w częstości uzyskiwania **prawie zupełnego ustąpienia** zmian chorobowych wg PGA (*BACH*);
- znamiennie większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej **łagodny stopień choroby** wg PGA, RB = 1,37 (95% CI: 1,12; 1,69), NNT = 8 (95% CI: 5; 19), p = 0,0027 (*BACH*);
- istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia choroby **w stopniu ciężkim**: RR = 0,57 (95% CI: 0,43; 0,85), NNT = 8 (95% CI: 5; 15), p < 0,0001 (*BACH*);
- brakiem różnic w częstości uzyskiwania zauważalnej poprawy, umiarkowanej poprawy, łagodnej poprawy, braku zmian i pogorszenia zmian wg PaGA (*BACH*);
- istotnie większą redukcją **całkowitej liczny zmian chorobowych** wg skali mTLSS, MD = -13,49 (95% CI: -19,64; -7,34), p < 0,0001 (*BACH*);
- znamiennie większym **zmniejszeniem rozległości zmian chorobowych**: -50% vs -33%, p < 0,02 (dane o istotności różnic z publikacji) (*BACH*);
- brakiem różnic w medianie czasu do wystąpienia **nawrotu** choroby, a także ich częstości (*BACH*);

- brakiem znamienych różnic w ocenie wpływu choroby na ograniczenia w pracy wg skali WLQ (*BACH*);
- brakiem istotnych różnic w ocenie większości domen kwestionariusza WPAI, z wyjątkiem oceny pogorszenia wykonywanej pracy na skutek objawów choroby – u chorych otrzymujących ALI pogorszenie to uległo zmniejszeniu w stopniu większym niż w grupie kontrolnej), MD = -22,21 (95% CI: -39,76; -4,66) p.p., p = 0,0131 (*BACH*);
- podobną częstością występowania niekorzystnych zmian w punktacji skali CES-D, jak i wielkością zmian tej punktacji na końcu leczenia (*BACH*);
- brakiem znamienych różnic w częstości jakichkolwiek i SAEs, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, jak i poszczególnych AEs (*BACH*).

Dodatkowo w próbie *BACH* podano, że czas osiągnięcia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych był znamienne dłuższy dla tej dawki alitretynoiny w porównaniu do dawki 30 mg.

#### Badania z randomizacją – reterapia alitretynoiną u pacjentów z nawrotem choroby

Do raportu włączono badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Bissonnette 2010*, w którym oceniano reterapię alitretynoiną – porównywano ALI w dawce 10 lub 30 mg vs placebo w populacji chorych na ciężki, przewlekły wyprysk rąk, u których po stwierdzeniu zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wystąpił nawrót choroby (*relapse*) – kontynuacja badania *BACH*. Chorych uprzednio stosujących alitretynoinę poddano randomizacji po wystąpieniu nawrotu do tych samych dawek leku (10 lub 30 mg) lub placebo, a pacjentom stosującym placebo ponownie podano placebo. Wyniki dla oceny PGA podano w obrębie grupy poddanej randomizacji w obrębie dawki, zaś pozostałe w odniesieniu do połączonej grupy placebo.

#### ALI 30 mg vs PBO – chorzy wcześniej otrzymujący ALI 30 mg

Alitretynoina w dawce 30 mg w odniesieniu do placebo charakteryzowała się ponad 19-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania **zupełnego lub prawie zupełnego** ustąpienia zmian chorobowych w skali PGA: RB = 19,10 (95% CI: 2,79; 130,81), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), p = 0,0027.

**ALI 30 mg vs PBO ogółem**

Alitretynoina w dawce 30 mg w odniesieniu do placebo charakteryzowała się:

- Ponad 3-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PGA: RB = 3,12 (95% CI: 1,87; 5,18), NNT = 2 (95% CI: 2; 3), p = 0,0001,
- Niemal 3-krotnie większym prawdopodobieństwem uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PaGA: RB = 2,96 (95% CI: 1,77; 4,94), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001),
- Zmniejszeniem całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS o 92,4% vs 42,9% (mediany), nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej różnic,
- Zmniejszeniem rozległości zmian chorobowych o 90% vs 43% (mediany), nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej różnic,
- Czasem do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych leczonych o medianie 85 (95% CI: 57; 112) dni vs brak możliwości wiarygodnego oszacowania mediany dla placebo; pierwszy kwartył czasu do uzyskania takiej odpowiedzi na leczenie wyniósł: 56 (95% CI: 31; 58) dni vs 178 (95% CI: 141; -).
- W ocenie bezpieczeństwa terapii nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy ALI 10 mg a placebo. Brak istotnych statystycznie różnic obejmował ocenę: jakichkolwiek AEs, AEs związanych z leczeniem, SAEs, SAEs związanych z leczeniem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs prowadzących do zgonu, a także pojedyncze AEs: zapalenie śluzówki nosa i gardła, grypy, kataru, zapalenia oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, rumienia, wyprysku, zapalenia skóry, suchości skóry, bólu głowy, suchości warg, nudności, zapalenia okrężnicy, suchości w ustach, zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej, podwyższonego stężenia trójglicerydów we krwi.

**ALI 10 mg vs PBO – chorzy wcześniej otrzymujący ALI 10 mg**

Alitretynoina w dawce 10 mg w odniesieniu do PBO charakteryzowała się brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PGA.

**ALI 10 mg vs PBO ogółem**

Alitretynoina w dawce 10 mg w odniesieniu do PBO ogółem charakteryzowała się:

- brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PGA,
- brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w skali PaGA,
- zmniejszeniem całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS o 70,9% vs 42,9% (mediany), nie przedstawiono informacji na temat istotności statystycznej różnic,
- zmniejszeniem rozległości zmian chorobowych o 47% vs 43% (mediany), nie przedstawiono informacji o istotności różnic.
- W ocenie bezpieczeństwa terapii nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy ALI 10 mg a placebo, brak istotnych statystycznie różnic obejmował ocenę: jakichkolwiek AEs, TRAEs, SAEs, SAEs związanych z leczeniem, AEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs prowadzących do zgonu, a także pojedyncze AEs: zapalenie śluzówki nosa i gardła, grypy, kataru, zapalenia oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, rumienia, wyprysku, zapalenia skóry, suchości skóry, bólu głowy, suchości warg, nudności, zapalenia okrężnicy, suchości w ustach, zwiększonej aktywności fosfokinazy kreatynowej, podwyższonego stężenia trójglicerydów we krwi.

#### Badania z randomizacją – porównanie dwóch dawek alitretynoiny

Do raportu włączono również 1 badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które porównywało farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek alitretynoiny – 10 i 30 mg (*Schmitt-Hoffmann 2011*). Była to jednoosłkowa próba przeprowadzona w populacji 32 pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym przewlekłym wypryskiem rąk i brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię silnymi miejscowymi kortykosteroidami.

#### Skuteczność kliniczna

Alitretynoina w dawce 10 mg w porównaniu do alitretynoiny w dawce 30 mg charakteryzowała się:

- istotnie mniejszą częstością uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wyniosła, odpowiednio 12,5% vs 62,5% – RB = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,77), NNH = 2 (95% CI: 2; 5), p = 0,0195,
- prawie 4-krotnie mniejszą redukcją rozległości zmian chorobowych, odpowiednio -25,9% vs -89,4% (nie podano danych na temat istotności statystycznej).

## Bezpieczeństwo

Alitretynoina była bardzo dobrze tolerowana, a częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) była ogółem niska. Najczęstszym AE był ból głowy, który wystąpił u 50% chorych z grupy alitretynoiny w dawce 30 mg i 43,8% pacjentów otrzymujących ten lek w dawce 10 mg. Inne obserwowane AEs były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania retinoidów i ustąpiły po przerwaniu leczenia. Nie stwierdzono ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych, wycofania pacjentów z badania z powodu AEs ani zgonów. Częstość żadnego z analizowanych poszczególnych AEs nie różniła się znamienne między analizowanymi dawkami alitretynoiny.

## Badania bez randomizacji

Przeprowadzony przegląd systematyczny pozwolił na identyfikację łącznie 12 publikacji opisujących badania kliniczne bez randomizacji. Wśród tych badań, 6 opisywało badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world evidence*): *Augustin 2016 (FUGETTA)*, *Diepgen 2012* (badanie *TOCCATA*), *Kubica 2011*, *Politek 2016*, *Thaçi 2016* (badanie *PASSION*) oraz *Urrutia 2016*, a także 5 opisujących prospektywne badania bez randomizacji: *Dirschka 2011*, *Gola 2013*, *Gola 2014* *Kwon 2016* oraz *Schindler 2014*. Trzy z tych badań (*FUGETTA*, *TOCCATA* oraz *PASSION*) były bardzo dużymi próbami, obejmującymi ponad 600 pacjentów, podczas gdy pozostałe badania były znacznie mniejszymi próbami, obejmującymi w większości przypadków mniej niż 30 chorych. Uwzględniono również próbę *Morris 2016*, przedstawiającą wyniki oceny bezpieczeństwa na podstawie danych postmarketingowych dla alitretynoiny.

We wszystkich badaniach uwzględniono populację chorych określaną jako ciężką, przy czym w próbie *Kwon 2016* włączono chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby. Ogółem, odsetek chorych z ciężką chorobą według kryteriów PGA wynosił od 62% do 100%, w retrospektywnej próbie *Politek 2016* nie przedstawiono informacji o ciężkości choroby, natomiast w próbie *Urrutia 2016* dane odnośnie ciężkości CHE w momencie diagnozy były dostępne dla 43 (69,3%) chorych, i u 9 (20,9%) chorobę oceniono jako ciężką. Poza badaniem *FUGETTA*, gdzie oceniano dwie dawki alitretynoiny (10 mg oraz 30 mg), oceniano głównie alitretynoinę w dawce 30 mg, choć w praktyce chorzy w większości przypadków mogli otrzymać również dawkę 10 mg w przypadku obecności zdarzeń niepożądanych. Czas trwania leczenia wynosił przeważnie zalecane 12 lub 24 tygodnie.

**Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej**

**Uzyskanie zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia objawów choroby (odpowieź na leczenie)** stwierdzano stosunkowo często w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, od 48% do 58%, z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi wynoszącą od 35 do około 84 dni. Odsetek chorych z ciężkimi objawami choroby, utrzymującymi się pomimo terapii alitretynoiną był niski w dużych badaniach klinicznych (od 3% do 9%). W ocenie pacjentów (PaGA), zupełne lub prawie zupełne ustąpienie stwierdziło około 33% chorych po 24 tygodniach terapii. W badaniach *Politek 2016* oraz *Urrutia 2016*, gdzie nieco szerzej definiowano kryteria odpowiedzi według PGA, zupełne lub prawie zupełne ustąpienie objawów stwierdzono u odpowiednio 51,6% chorych, oraz u 16,1% (po 1 cyklu leczenia).

**Ryzyko nawrotu choroby** stwierdzono u 9 (34,6%) chorych w badaniu *Politek 2016* (w przypadku 5 [19,2%] nawrót nastąpił wcześniej niż przed ukończeniem 3 miesięcy terapii). W drugim badaniu prezentującym takie dane, *Kubica 2011* podano, że spośród 7 chorych odpowiadających początkowo na leczenie, 4 miało nawrót choroby. W badaniu *Politek 2016* mediana czasu do nawrotu choroby/ponownego leczenia wyniosła 3 miesiące, natomiast w próbie *Kubica 2011* nawrót choroby stwierdzano w czasie od 10 dni (0,33 miesiąca) do 3 miesięcy.

**Końcowa ocena terapii** została przeprowadzona wśród lekarzy oraz pacjentów w subiektywnej skali, w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Większość z nich oceniła ją jako bardzo dobrą/dobłą: od 57% do 80% w ocenie lekarzy, oraz do 53% do 75% w ocenie pacjentów. Ponad połowa lekarzy (61%) oraz pacjentów (56%) oceniała tolerancję leku jako bardzo dobrą. W próbie *Urrutia 2016* podano, że znaczna większość lekarzy (91,7%) oceniła prowadzone leczenie jako satysfakcjonujące, znacznie satysfakcjonujące lub bardzo satysfakcjonujące.

W badaniu *TOCCATA* przestrzeganie zaleceń lekarzy oceniono jako „dobre” w 90% przypadków. Z kolei w próbie *Urrutia 2016* 91,7% lekarzy zadeklarowało, że przestrzeganie ogólnych zaleceń lekarskich lub stosowanie się do zalecanego dawkowania podczas terapii alitretynoiną było lepsze, niż w przypadku innych terapii stosowanych w CHE.

**Zmiany oceny jakości życia w skali DLQI.** W 6 miesiącu leczenia wyniki odnotowane w badaniu *FU-GETTA* wskazywały na 70% i 58% redukcję (poprawę) uzyskanego średniego wyniku DLQI u chorych leczonych ALI w dawce – odpowiednio – 10 i 30 mg/dzień, jednak nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej uzyskanej poprawy.

**Ocena wpływu choroby na pracę.** Po 24 tygodniach leczenia w badaniu *PASSION* procent chorych niezdolnych do pracy zmniejszył się w stosunku do początku badania z 12% do 2,2%. Średnia liczba kolejnych dni absencji w pracy po 24 tygodniach terapii zmniejszyła się z 22,3 (SD: 29,1) do 14,8 (SD: 8,09). Brak wpływu ciężkiego CHE na upośledzenie zdolności do pracy na początku badania raportowano u 2,7% chorych, a na końcu u 63,7%. Z kolei w próbie *FUGETTA* podano, że w trakcie wszystkich wizyt większość pacjentów (65%-88%) zadeklarowała brak wpływu CHE na zdolność do pracy, a mediana liczby dni zwolnień lekarskich z pracy wynosiła 0 zarówno w grupie leczonej dawką 10mg/dzień jak i 30 mg/dzień.

**Ocena intensywności świądu i bólu wg skali VAS.** W badaniu *PASSION* początkowe średnie wartości (SD) wyników intensywności bólu i świądu wynosiły odpowiednio 5,4 (3,05) i 6,2 (3,03), na końcu badania wyniki zmniejszyły się do 1,6 (2,16) i 2,1 (2,42).

**Bezpieczeństwo.** W dużych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, zdarzenia niepożądane występowały u około 14-23%. We włączonych próbach retrospektywnych częstości te były wyraźnie wyższe (65,3% i 71,0%, odpowiednio *Politiek 2016* i *Urrutia 2016*).

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) stwierdzano u niewielkiego odsetka chorych – 0,30% w próbie *FUGETTA*, 1,3% w próbie *PASSION* oraz 0,6% w próbie *TOCCATA*, natomiast w próbach *Politiek 2016*, *Urrutia 2016* oraz *Kubica 2011* nie odnotowano żadnego przypadku SAEs.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w większości przypadków nie przekroczył 10% w analizowanych próbach i wynosił od 3% w próbie *FUGETTA* do 8% w próbie *Kubica 2011*. Wyjątek stanowiło badanie *Politiek 2016*, gdzie łącznie leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało 28 (29,5%) chorych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (do 42% chorych), wzrost stężenia lipidów – cholesterolu i trójglicerydów (do 33% chorych), zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym (do 19% pacjentów), suchość błon śluzowych (do 14% chorych).

W badaniu postmarketingowym *Morris 2016* zarejestrowano w bazie 3887 zdarzeń niepożądanych, zgłaszanych dla 1794 pacjentów leczonych alitretynoina. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy/migreny (n = 518 [28,9%] chorych), dyslipidemia (n = 287 [16,0%] chorych), depresja oraz związane z nią objawy (n = 147 [8,2%] chorych), nudności (n = 88 [4,9%] chorych) oraz zaburzenia widzenia i związane z nimi objawy (n = 93 zdarzeń zgłaszanych przez 83 [4,6%] pacjentów). Z kolei rzadko raportowanymi zdarzeniami były zaczerwienienie (*flushing*, n = 58 [3,2%] pacjentów), rumień (n = 38 [2,1%] pacjentów), wzrost aktywności kinazy kreatynowej (n = 37 [2,1%]

pacjentów) oraz suchość warg (n = 18 [1,0%] pacjentów). Wyniki te były zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych. Należy zaznaczyć, że psychiatryczne działania niepożądane, takie jak depresja, zaburzenia nastroju i myśli samobójcze są związane z całą grupą retynoidów, do których należy alitretynoina. Z tego powodu zarówno w ChPL, [REDACTED] wyklucza się możliwość stosowania leku u chorych z wywiadem w tym kierunku lub aktywnymi zaburzeniami psychicznymi oraz zaleca się ściśle monitorowanie w trakcie trwania terapii.

#### Prospektywne badania bez randomizacji

**Odpowiedź na leczenie według PGA** w badaniach eksperymentalnych była uzyskiwana u dużego odsetka badanych chorych, od około 44% do 100% po danym okresie leczenia alitretynoina, przy czym informacje o czasie do uzyskania odpowiedzi na leczenie podano tylko w próbie *Dirschka 2011* i jego mediana wyniosła 86,5 dni (odpowiedź w tym badaniu uzyskało 47% pacjentów). Chorych z ciężkimi objawami według PGA pomimo leczenia alitretynoina odnotowano tylko w jednym badaniu, *Kwon 2016* – było to 5/27 pacjentów (18,5%). W ocenie pacjentów (PaGA), zupełne lub prawie zupełne ustąpienie stwierdzało od 41% do 46% chorych.

**Zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS):** największą poprawę odnotowano w próbie *Dirschka 2011*, gdzie po 24 tygodniach wartość mTLSS uległa zmniejszeniu o 82,1%. W próbie *Gola 2014* średnia wartość uległa zmniejszeniu ponad pięciokrotnie w stosunku do wartości wyjściowej (z 14,26 do 2,77), natomiast w próbie *Kwon 2016* odnotowano zmniejszenie wyniku mTLSS o 50,4% - świadczyło to o dużej poprawie (maksymalny wynik skali wynosi 21 i oznacza największe nasilenie choroby), choć autorzy nie oceniali czy zmiana była znamienna statystycznie.

**Ryzyko nawrotu choroby** w czasie 3 miesięcznego okresu obserwacji prowadzonego w ramach badania *Gola 2014*, nie zostało stwierdzone: u żadnego z 9 chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w ramach badania nie odnotowano nawrotu choroby. W próbie *Kwon 2016*, w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji po zakończeniu leczenia, wśród 12 chorych odpowiadających na terapię odnotowano 3 (25,0%) przypadki nawrotu choroby. W próbie tej podano również czas do wystąpienia nawrotu choroby, którego mediana wyniosła 0,92 (zakres: 0,5-1,5) miesiąca.

**Zmiany skali DLQI.** Po 12 tygodniach leczenia w badaniu *Gola 2013* odnotowano istotne zmniejszenie wyniku DLQI (poprawę jakości życia) z 16 (SD: 6) punktów do 7 (SD: 7) punktów, p = 0,00008.

**Ocena intensywności świądu i bólu.** Intensywność bólu i świądu oceniono w badaniu *Dirschka 2011* za pomocą skali VAS i odnotowano zmniejszenie wyniku (poprawę) średnio o 33,2% dla oceny bólu i 49,6% dla oceny świądu. Dodatkowo, w próbie tej przedstawiono ocenę świądu według kategorii:



brak świądu, umiarkowany świąd oraz ciężki świąd. Odsetek chorych, u których raportowano ciężki świąd, zmniejszył się z 39,0% na początku badania do 8% po 24 tygodniach leczenia. Po zakończeniu leczenia, u 11,6% chorych stwierdzono umiarkowany świąd, natomiast u 57% brak świądu.

**Zmiany skali EQ-5D.** Po 3 miesiącach leczenia średnia liczba punktów w skali EQ-5D wzrosła z 42 (SD: 25) do 69 (SD: 22) co było zmianą istotną statystycznie ( $p=0,0040$ ) i wskazywało na poprawę jakości życia leczonych pacjentów.

**Bezpieczeństwo.** Informacje o występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem podano w trzech analizowanych próbach (*Gola 2013*, *Gola 2014* i *Kwon 2016*) – mieścił się on w zakresie około 52-80%. Najczęściej obserwowano ból głowy (18,5-40,7% chorych), suchość błon śluzowych (11,1%), zapalenie śluzówki nosa i gardła (9,3%), oraz wzrost stężenia trójglicerydów (od 9,0% do 33,33%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono jedynie w próbie *Dirschka 2011*, gdzie odnotowano je u 3 (1,2%) chorych. W próbach *Gola 2013* oraz *Gola 2014* ciężkie AEs nie były raportowane.

Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 21 (8,5%) chorych w badaniu *Dirschka 2011* oraz u 4 (14,8%) chorych w badaniu *Kwon 2016*. W obu badaniach najczęstszym AE prowadzącym do przerwania leczenia był ból głowy (odpowiednio 9 [3,6%] oraz 4 [14,8%] pacjentów). W próbach *Gola 2013* oraz *Gola 2014* podano, że żaden z chorych nie zakończył przedwcześnie leczenia z powodu AEs.

#### Badania dla pozostałych komparatorów

W badaniach dla fototerapii PUVA i metotreksatu nie odnaleziono informacji o ciężkości objawów w ocenianej populacji, co uniemożliwiało to zestawienie wyników z alitretynoiną, gdyż odsetek odpowiedzi i skuteczność leczenia będzie znacząco zależał od wyjściowej ciężkości choroby, lub wyniki prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (w tym łuszczycy), dodatkowo często oceniając łącznie zajęcie dłoni i stóp. Do raportu włączono natomiast 4 badania prezentujące wyniki dotyczące interwencji, które zostały wybrane jako potencjalne komparatory dla alitretynoiny w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk – *Granlund 1996* (cyklosporyna), *Oosterhaven 2017* (azatiopryna) oraz *Politiek 2016* i *Tan 2015* (acytretyna).

Próby te były niewielkimi badaniami (do 30 pacjentów) o umiarkowanej do dobrej jakości metodologicznej (ocenianej wg skali NICE). W publikacjach podano, że do badań włączano pacjentów z ciężką postacią CHE, jednak tylko w próbie *Tan 2015* sprecyzowano, że taka ocena stopnia zajęcia zmianami chorobowymi rąk została oceniona wg PGA. W badaniach *Granlund 1996* i *Oosterhaven 2017* ciężkość choroby nie została precyzyjnie zdefiniowana (jedynie w tytułach publikacji określono jako „ciężka”),

co stanowi czynnik utrudniający odniesienie wyników tych prób do badań z alitretynołą. Wszystkie próby zostały opisane jako badania bez grupy kontrolnej, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniami dla alitretynoiny, a jedyną możliwością odniesienia wyników stało się ich opisowe zestawienie. Dane odnalezione w publikacjach dla komparatorów były szczątkowe. W połowie prób były zbierane w sposób retrospektywny, a przyjęte definicje punktów końcowych były często różne w odniesieniu do tych, ocenianych w badaniach z alitretynołą. Zatem jakościowe zestawienie wyników dla alitretynoiny i aktywnych komparatorów jako forma uproszczonego porównania należy traktować z dużą ostrożnością, biorąc pod uwagę liczne i istotne ograniczenia.

#### Zestawienie wyników – ALI vs pozostałe komparatory

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (wyniki poniżej prezentowane jako: **ALI RCT** - dawka 30 mg i/lub **ALI nie-RCT vs komparatory**):

- **zupelne lub prawie zupelne ustapienie zmian chorobowych wg PGA:** 39,6%-47,7%, 42-100% vs 33,3% (ograniczenia: dane tylko dla acytretyny);
- **zupelne lub prawie zupelne ustapienie zmian bądź zmiany łagodne wg PGA:** 54,7-62,1%, 58,3-100% vs 44-47,7% (acytretyna) i 23,3% (azatiopryna) (ograniczenia: brak danych dla cyklosporyny, w badaniach dla komparatorów uwzględniono kategorię oceny PGA1, która nie w pełni odpowiada definicji tego punktu końcowego w próbach dla ALI);
- **zmiana zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS):** od -53,99% do -60,80%, -82,1% (*Dirschka 2011*) i -50,4% (*Kwon 2016*) vs -45% (ograniczenia: dane tylko dla acytretyny);
- **rozległość zmian chorobowych:** od -46,56% do -54,15% (badania RCT) vs informacja o istotnej redukcji u chorych leczonych cyklosporyną oraz cyklosporyną po niepowodzeniu BDP (ograniczenia: brak danych dla acytretyny i azatiopryny);
- **częstość nawrotów choroby:** około 39%, 0-57,1% vs 87,5% (cyklosporyna) (ograniczenia: brak danych dla acytretyny i azatiopryny, wartość 0% w próbach bez randomizacji pochodzi z próby na 12 chorych, różne definicje nawrotu);
- **czas do zakończenia leczenia:** 0,38 lat vs 0,4 lat (ALI vs acytretyna) (ograniczenia: dane tylko z próby Politiek 2016; brak danych dla azatiopryny i cyklosporyny);
- **ocena skuteczności terapii jako dobrej lub bardzo dobrej (pacjent/lekarz):** 53,6-75%/57,4-80% (badania nie-RCT) vs 50%-60%/60%-75% (ograniczenia: brak danych dla acytretyny i azatiopryny);
- **AEs ogółem:** 59,5-73,0%, 14,4-80% vs 54,1% (acytretyna) i 67,9% (cyklosporyna) (ograniczenia: brak danych dla azatiopryny);

- **AEs prowadzące do przerwania leczenia:** 9,5-11%, 3-29,5% vs 43,1% (acytretyna) i 53,3% (azatiopryna) (ograniczenia: brak danych dla cyklosporyny);
- **ogółem częstość najczęstszych poszczególnych AEs** obserwowanych w badaniach dla komparatorów była wyższa niż ta, obserwowana podczas terapii alitretynołą.

## 1.15. Dyskusja

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej alitretynoiny w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, którzy nie odpowiadają na leczenie silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo. Wyprysk rąk jest jedną z najpowszechniejszych chorób dermatologicznych. Ze względu na przewlekłość i nawrotowy przebieg, choroba wpływa w sposób znaczący na jakość życia pacjentów i stanowi istotny problem społeczno-ekonomiczny, zwłaszcza w kontekście spadku produktywności (*Batycka-Baran 2009*). Podkreślić należy, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki lekarskiej to właśnie alitretynoina jest terapią z wyboru, rekomendowaną po niepowodzeniu leczenia kortykosteroidami miejscowymi. Co więcej w wytycznych niejednokrotnie zaznaczano, że jest to jedyny lek zarejestrowany do stosowania w wyprysku rąk, a także, jedyna terapia z wiarygodnymi dowodami klinicznymi na skuteczność, które pochodzą z badań z randomizacją (*Aestimo APD 2017*).

Analizę poprzedził przegląd systematyczny baz danych informacji medycznych, w ramach którego odnaleziono 3 wiarygodne badania z randomizacją, porównujące alitretynoinę z placebo: *HANDEL*, *BACH* i *Ruzicka 2004*. Zaznaczyć jednak trzeba, że tylko dwa pierwsze uwzględniały populację chorych z ciężkim wypryskiem rąk, natomiast do trzeciego włączono pacjentów zarówno z umiarkowaną, jak i ciężką postacią tego schorzenia – z uwagi na to z próby tej do niniejszej analizy włączono jedynie wynik, dotyczący częstości uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych przedstawiony w docelowej podgrupie pacjentów. Ponadto w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa alitretynoiny uwzględniono jeszcze próbę RCT oceniającą reterapię ALI po wystąpieniu nawrotów choroby u pacjentów uczestniczących w badaniu *BACH* (*Bissonnette 2010*), badanie RCT porównujące dwie zarejestrowane dawki alitretynoiny (*Schmitt-Hoffmann 2011*), 11 badań w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-word study*) lub będących prospektywnymi badaniami bez randomizacji (*FUGETTA*, *PASSION*, *TOCCATA*, *Kubica 2011*, *Urrutia 2016*, *Politiek 2016* oraz *Dirschka 2011*, *Gola 2013*, *Gola 2014* *Kwon 2016*, *Schindler 2014*), a także próbę, która przedstawiała dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa w populacji pacjentów z badań *BACH* oraz *HANDEL* (które zostały opisane szczegółowo w raporcie przy każdym z poszczególnych badań, więc nie powtarzano tych informacji) oraz bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, pochodzącego z bazy podmiotu odpowiedzialnego: *Morris 2016*. Czułość zastosowanej strategii wyszukiwania została potwierdzona przez dwa przeglądy systematyczne – nie uwzględniały one żadnej dodatkowej publikacji, która spełniałaby przyjęte kryteria włączenia, a zostałyby pominięta w analizie.

W ramach niniejszej analizy zaplanowano porównanie alitretynoiny z wybranymi komparatorami: fototerapią PUVA, azatiopryną, acytretyną, cyklosporyną, metotreksatem, glikokortykosteroidami

systemowymi i leczeniem miejscowym (emolienty, z lub bez placebo dla alitretynoiny). Nie odnaleziono prób, które umożliwiłyby porównanie bezpośrednie lub pośrednie przez wspólny komparator, poszukiwano zatem badań umożliwiających jakościowe zestawienie wyników z alitretynoiną w populacji jak najbardziej zbliżonej do zakładanej, czyli wśród chorych z ciężkim CHE opornym na wcześniejsze leczenie miejscowe. W związku z przyjętymi kryteriami, odnaleziono jedynie badania oceniające azatioprynę, acytretynę oraz cyklosporynę (*Oosterhaven 2017, Politiek 2016, Tan 2015 i Granlund 1996*), umożliwiające ograniczone zestawienie danych o skuteczności i bezpieczeństwa tych terapii z alitretynoiną. W przypadku interwencji PUVA badania rozważane do włączenia przedstawiały populacje chorych z różnymi jednostkami chorobowymi, wśród których CHE było rzadkie lub próby oceniające populację umiarkowaną do ciężką tego schorzenia, ale nie podające odrębnych wyników, albo badania w populacji z CHE opornym na wcześniejsze leczenie, bez informacji o ciężkości choroby. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku badań dotyczących metotreksatu. Dlatego też żadna z prób dotycząca tych dwóch interwencji nie została włączona do niniejszej analizy. Do analizy w pełnym tekście nie włączono żadnych badań oceniających glikokortykosteroidy systemowe.

W odnalezionych badaniach z randomizacją alitretynoiną stosowano w dwóch dawkach – 30 mg, która zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego analizowanego leku jest dawką podstawową i 10 mg, do której redukcja następuje w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W próbach wykazano, że lek w obu zarejestrowanych dawkach prowadzi do istotnie częstszego uzyskiwania przez pacjentów zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych w ocenie PGA, jak i ocenie PaGA. W przypadku alitretynoiny w dawce 30 mg taką kategorię oceny wg PGA uzyskało blisko 50% chorych, natomiast dla dawki 10 mg nawet prawie 30% pacjentów. Podstawowy schemat terapii alitretynoiną w porównaniu do placebo charakteryzował się także istotnie większym prawdopodobieństwem osiągnięcia zupełnego, prawie zupełnego ustąpienia zmian oraz co najmniej łagodnego stopnia schorzenia wg PGA, a co więcej znamienne mniejszym ryzykiem wystąpienia zmian umiarkowanych lub ciężkich. Zaznaczyć trzeba, że w przypadku większej dawki alitretynoiny dla części zdarzeń niepożądanych ryzyko ich wystąpienia okazało się znamienne większe niż w grupie placebo. Częściej podczas stosowania analizowanej terapii obserwowano m.in. jakiegokolwiek AEs, AEs związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii, ból głowy, nudności czy też wymioty. Dla dawki 10 mg odnotowano także istotnie większą redukcję całkowitej liczby zmian chorobowych wg skali mTLSS, jak i zmniejszenie rozległości zmian chorobowych. Nie stwierdzono z kolei istotnych różnic w ocenie czasu do nawrotu choroby, jak i ich częstości. Odnotowano również istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia zupełnego ustąpienia zmian chorobowych, uzyskania co najmniej łagodnego stopnia choroby wg PGA, a także znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia choroby w stopniu ciężkim. W przypadku takiego schematu leczenia nie zaobserwowano różnic względem

placebo pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek i ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń związanych z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii, jak i poszczególnych AEs.

W badaniu, które porównywało obie dawki alitretynoiny podkreślono, że lek ten charakteryzuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, a częstość zdarzeń jest ogółem niska. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy. Inne obserwowane AEs były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania retinoidów i ustąpiły po przerwaniu prowadzonej terapii. Dla żadnego z odnotowanych poszczególnych AEs obserwowanych nie stwierdzono znamiennych różnic między dopuszczonymi dawkami alitretynoiny.

Wyniki dodatkowych prób w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, a także badań obserwacyjnych były zgodne z wynikami prób RCT, choć należy mieć na uwadze, że definicja ciężkości CHE nie była w nich tak dokładnie sprecyzowana jak w próbach rejestracyjnych analizowanego leku.

Jak zaznaczono na wstępie w terapii przewlekłego wyprysku rąk duży problem stanowi nawrotowy charakter choroby. W badaniach z randomizacją, w zależności od analizowanej dawki, odsetek chorych z nawrotem mieścił się w przedziale około 25-40%. Jedna z włączonych prób przedstawiła wyniki dotyczące reterapii alitretynoiną właśnie w populacji chorych, u których stwierdzono zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian w trakcie pierwszego 24-tygodniowego cyklu leczenia, a następnie odnotowano u nich nawrót schorzenia. Wykazano, że ponowne wdrożenie terapii alitretynoiną skutkowało jeszcze częstszym uzyskiwaniem zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA niż w przypadku pierwszego cyklu terapii (47,6% vs 27,5% dla dawki 10 mg i 79,6% vs 47,7% dla dawki 30 mg). Odsetek ten dla dawki podstawowej alitretynoiny był także istotnie większy niż w grupie placebo, wyróżnionej w tej próbie. Podobne wnioskowanie wynika z analizy całościowej oceny swojego stanu zdrowia przez pacjenta.

W ramach prowadzonej analizy zestawienie wyników dla prób z alitretynoiną i badań oceniających potencjalne komparatory było utrudnione i obarczone istotnymi ograniczeniami. Próba *Granlund 1996* była badaniem z randomizacją oceniającym cyklosporynę, jednak jako komparator zastosowano w niej miejscowy BDP, który nie oceniano w badaniach dla alitretynoiny (stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów było zakazane w trakcie badania). Ponadto w badaniu tym zaznaczono, że włączano chorych z nieprawidłową odpowiedzią na leczenie standardowe (które mogło obejmować miejscowe steroidy, nie podano informacji o ich mocy), przy czym pacjenci włączani do badania musieli mieć przerwę w ich stosowaniu co najmniej 4 tygodnie i rozpoczynali kolejny cykl leczenia BDP stosowanym miejscowo. W retrospektywnym badaniu *Politiek 2016* wyróżniono dwie grupy – alitretynoiny oraz acytetyny, które jednak nie stanowiły dla siebie grup kontrolnych i dodatkowo różniły

się one znacząco okresem ekspozycji na oceniane leki, wyniki dla alitretynoiny opisano w rozdziale dotyczącym badań bez randomizacji, a dane dla acytretyny przedstawiono w rozdziale zestawiającym wyniki dla komparatorów. Wszystkie zatem próby przedstawiające dane dla komparatorów opisano jako badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej, co spowodowało, że niemożliwe stało się przeprowadzenie porównania pośredniego. Zdecydowano się zatem na opisowe zestawienie wyników włączonych badań, ale także i ono było obarczone dużymi ograniczeniami. W badaniach *Oosterhaven 2017* i *Granlund 1996* nie przedstawiono dokładnych definicji objawów choroby, które w tytułach publikacji określono jako „ciężkie”, co w zasadzie stawia pod wątpliwość czy badania te rzeczywiście prezentują informacje w docelowej populacji dla alitretynoiny. Poza tym dane o skuteczności i bezpieczeństwie dla azatiopryny, acytretyny i cyklosporyny są szczątkowe i odnaleziono zaledwie kilka punktów końcowych, które można było zestawić z wynikami dla analizowanego w raporcie leku. Co więcej jednak, zdarzało się, że nawet podobne punkty końcowe różniły się między tymi interwencjami definicjami, co dodatkowo wpływa na jakość takiego opisowego zestawienia, a bardzo często poszczególne zestawienie nie dotyczyło wszystkich komparatorów, ale tylko jednego. Ogółem można stwierdzić, że częstość uzyskiwania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych była liczbowo większa dla alitretynoiny w porównaniu do acytretyny, podobnie jak prawdopodobieństwo osiągnięcia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian bądź zmian łagodnych wg PGA (w odniesieniu do azatiopryny i acytretyny). Większa była także procentowa redukcja zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS) oraz u znacznie mniejszego odsetka chorych odnotowano nawrót choroby. Natomiast ryzyko poszczególnych AEs obserwowanych w badaniach dla komparatorów była wyższa niż ta, obserwowana podczas terapii alitretynoiną.

### 1.16. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W jednym z trzech badań z randomizacją uwzględnionych w ocenie porównawczej alitretynoiny z placebo (*Ruzicka 2004*) większość (65%) analizowanej populacji stanowili chorzy z umiarkowanym stopniem ciężkości choroby – ponieważ w dwóch pozostałych badaniach (*BACH* i *HANDEL*) włączono jedynie pacjentów z chorobą w stadium ciężkim, z próby tej opisano jedynie punkty końcowe, dla których wyniki zostały przedstawione w podgrupie pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk;
- Jedynne odnalezione próby kliniczne z randomizacją dla alitretynoiny jako komparator stosowały placebo, przy czym są to jedyne dowody kliniczne dla jakiegokolwiek interwencji stosowanej w leczeniu ciężkiego, przewlekłego wyprysku rąk, opornego na silne miejscowe kortykosteroidy. Należy także zaznaczyć, że dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że w takiej sytuacji znaczący odsetek chorych nadal jako jedyne leczenie będzie kontynuował emolienty i ewentualnie miejscowe steroidy o ograniczonej skuteczności, zastosowanie innych leków systemowych będzie ograniczone przez brak wiarygodnych danych o ich skuteczności klinicznej, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa oraz często stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*);
- W badaniu *BACH* nie dozwolona była redukcja dawki alitretynoiny w przypadku wystąpienia AEs oraz stosowanie jakichkolwiek antywypryskowych terapii podczas obserwacji po zakończeniu leczenia – jak podali autorzy próby może to stanowić powód nieodzwoiercedlenia praktyki klinicznej pod względem częstości wycofania chorych z badania ze względu na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz częstości nawrotów;
- W próbie *Ruzicka 2004* terapia alitretynoiną była prowadzona tylko przez 12 tygodni, co jest częściowo niezgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego analizowanego leku, gdzie podano, że w przypadku nie osiągnięcia zupełnego lub prawie zupełnego braku zmian chorobowych w 12. tygodniu, możliwa jest kontynuacja leczenia do 24. tygodnia;
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] – w badaniach z randomizacją włączonych do oceny alitretynoiny zastosowano jednocześnie tylko jeden z tych warunków, odpowiednio, pierwszy w próbie *BACH*



(leczenia przerywano w 12. tygodniu) i drugi w badaniu *HANDEL*, przy czym uzyskano podobne wyniki odnośnie skuteczności, sytuacja ta nie stanowi zatem istotnego ograniczenia;

- Badania bez randomizacji zostały opisane jako próby oceniające populację ciężką (w przypadku próby *Kwon 2016* – jako populację umiarkowaną do ciężkiej), jednak charakterystyki wyjściowej wskazują, że w niektórych badaniach nie wszyscy chorzy mieli chorobę ciężką według PGA – ogółem, wśród badań eksperymentalnych bez randomizacji wszyscy chorzy mieli chorobę ciężką, z wyjątkiem badania *Kwon 2016*, gdzie taką chorobę miało 67% pacjentów, z kolei w ramach badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odsetki te w próbach prospektywnych wyniosły od 62% do 100%; w retrospektywnych próbie *Politiesk 2016* nie przedstawiono informacji o ciężkości choroby, natomiast w próbie *Urrutia 2016* dane odnośnie ciężkości CHE w momencie diagnozy były dostępne dla 43 (69,3%) chorych, i u 9 (20,9%) chorobę oceniono jako ciężką (nie wiadomo czy według kryteriów PGA – określenia „severe”, „intense” lub „considerable”);
- Badania bez randomizacji różniły się okresem leczenia, co może utrudniać porównanie wyników między nimi, choć w większości przypadków lek podawano zgodnie z zaleceniami, przez 12 (*Gola 2013, Kwon 2016*) lub 24 (*FUGETTA, PASSION, TOCCATA, Kubica 2011, Dirschka 2011, Schindler 2014*) tygodni, z kolei w próbie *Gola 2014* okres leczenia trwał od 12-20 tygodni; w badaniach retrospektywnych *Politiesk 2016* oraz *Urrutia 2016* odnotowano największe odstępstwa od zalecanego dawkowania – w pierwszym z nich leczenie prowadzono w najdłuższym przypadku przez 1,8 lat (około 94 tygodnie), natomiast w drugim badaniu najdłuższy odnotowany cykl leczenia trwał 82 tygodnie, zaznaczyć jednak należy że mediana czasu leczenia w pierwszym cyklu terapii wyniosła 16 tygodni; różnica w czasie leczenia mogła stanowić ograniczenie w ocenie skuteczności, jednak w przypadku oceny bezpieczeństwa uwzględnienie wyników z dłuższego okresu obserwacji jest podejściem konserwatywnym;
- Badania bez randomizacji różniły się liczbą uwzględnianych chorych, co może utrudniać porównanie ich wyników oraz wpływać na ich wiarygodność – w analizie uwzględniono zarówno bardzo duże (ponad 500) próby prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, jak również bardzo małą próbę *Kubica 2011*, również prowadzoną w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Z kolei w przypadku badań prospektywnych, które nie były prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, liczebności populacji wynosiła od 15 do 27 chorych, z wyjątkiem dużego badania *Dirschka 2011*, obejmującego 249 pacjentów;
- W przypadku oceny komparatorów w populacji chorych z ciężką CHE odnaleziono jedynie dane dla 3 leków (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna), które prezentowały 4 badania – wszystkie próby zostały opisane jako badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej (próba

*Granlund 1996* była badaniem z randomizacją, jednak w próbie jako komparator zastosowano miejscowy BDP – zastosowanie miejscowych kortykosteroidów była zakazane w badaniach dla alitretynoiny, a dodatkowo w badaniu tym zaznaczono, że włączano chorych z nieprawidłową odpowiedzią na leczenie standardowe [które mogło obejmować miejscowe steroidy, nie podano informacji o ich mocy], przy czym pacjenci włączani do badania musieli mieć przerwę w ich stosowaniu co najmniej 4 tygodnie i rozpoczynali kolejny cykl leczenia BDP stosowanym miejscowo; natomiast w retrospektywnym badaniu *Politiek 2016* wyróżniono dwie grupy, które jednak nie stanowiły dla siebie grup kontrolnych i dodatkowo różniły się znacząco okresem ekspozycji na oceniane leki, jak również, nie jest możliwa ocena udziału w nich pacjentów z ciężkimi objawami – jedynie w tytule publikacji zaznaczono, że chodzi o chorych z ciężkim wypryskiem). Uniemożliwiło to przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator; dodatkowo zaprezentowane dane były szczątkowe, w dwóch próbach zbierane w sposób retrospektywny, co dało możliwość tylko opisowego porównania tych wyników z rezultatami terapii alitretynoiną – nawet jednak przy takim opisie podkreślić trzeba, że definicje poszczególnych punktów końcowych opisywanych zarówno w badaniach dla alitretynoiny, jak i komparatorów różniły się (przykładem jest ocena nawrotów czy też uzyskanie poszczególnych kategorii oceny wg PGA), co dodatkowo podważa wiarygodność takiego zestawienia; zaznaczyć także trzeba, że w części badań dla komparatorów (*Oosterhaven 2017* i *Granlund 1996*) nie sprecyzowano dokładnej definicji ciężkości schorzenia (które jedynie w tytułach publikacji określono jako „ciężkie”), co także może poddawać pod wątpliwość czy populacje w nich analizowane odpowiadają chorym z badań z alitretynoiną, zwłaszcza tych z randomizacją, gdzie ocenę ciężkości określono bardzo dokładnie przy pomocy skali PGA. Zatem jakościowe zestawienie wyników dla alitretynoiny i aktywnych komparatorów, jako forma uproszczonego porównania, należy traktować z dużą ostrożnością, biorąc pod uwagę liczne i istotne ograniczenia.

- W badaniach dla fototerapii PUVA i metotreksatu nie odnaleziono informacji o ciężkości objawów w ocenianej populacji, co uniemożliwiało zestawienie wyników z alitretynoiną, gdyż odsetek odpowiedzi i skuteczność leczenia będzie znacząco zależał od wyjściowej ciężkości choroby, lub wyniki prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (w tym łuszczyca), dodatkowo często oceniając łącznie zajęcie dłoni i stóp. Nie odnaleziono także żadnych prób oceniających glikokortykoidy systemowe.

## 1.17. Wnioski

Toctino (alitretynoina), pochodna witaminy A, wykazuje działanie podobne do retynoidów, które wpływają na proliferację komórek, ich różnicowanie, apoptozę, angiogenezę, rogowacenie, wydzielanie łoju i immunomodulację, ale w przeciwieństwie do nich jest agonistą zarówno receptora RAR, jak i RXR. Ciężki przewlekły wyprysk rąk jest jedną z najpowszechniejszych chorób dermatologicznych, która w znacznym stopniu wpływa na jakość życia chorych, w związku z czym stanowi istotny problem społeczno-ekonomiczny, biorąc pod uwagę spadek produktywności dotkniętych nią osób. Zgodnie z wytycznymi praktyki lekarskiej alitretynoina jest terapią z wyboru rekomendowaną po niepowodzeniu leczenia silnymi miejscowymi kortykosteroidami i jest to jedyny lek zarejestrowany w tym wskazaniu.

Efektywność kliniczna alitretynoiny została potwierdzona w trzech wiarygodnych badaniach z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, wraz z fazą dodatkową celem obserwacji ryzyka występowania nawrotów u chorych z odpowiedzią i skuteczności ponownego leczenia, a także w szeregu prób bez randomizacji, w tym w dużych badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world evidence*). Lek znamienne zwiększał prawdopodobieństwo zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian w ogólnej ocenie przez lekarza oraz pacjenta, a także poprawiał jakość życia w porównaniu do placebo. Profil bezpieczeństwa leku był dobry, z najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w postaci bólu głowy oraz zaburzeń gospodarki lipidowej. Alitretynoina jest jednym lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, potencjalne komparatory nie mają wiarygodnych badań w takiej populacji i często stosowane są poza zarejestrowanymi wskazaniami lub dostępne dane są bardzo ograniczone i uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego.

## 2. Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2017** [redacted] Toctino (alitretynoina) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk. Kraków 2017
- Aguayo-Leiva 2011** Aguayo-Leiva IR, Urrutia S, Jaen-Olasolo P. [Response to treatment with oral alitretinoin in patients with chronic hand eczema that is refractory to treatment with potent topical corticosteroids: experience in 15 patients]. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102(8):616-622.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- Augustin 2016** Augustin M, Thaci D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(12):1261-1270.
- Baranowska 2011** Baranowska A, Krajewska-Kułak E, Szyszko-Perłowska A, Bielemuk A, Jankowiak B, Rozwadowska E. Problem jakości życia w dermatologii. *Problemy Pielęgniarstwa* 2011;19(1):109-115.
- Batycka-Baran 2009** Batycka-Baran A, Baran W, Szepietowski J. Leczenie przewlekłego wyprysku rąk. *Post Dermatol Alergol* 2009; 26(2):84-91.
- Bissonnette 2010** Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, Maares J, Brown TC. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2010; 162(2):420-426.
- Blair 2016** Blair HA, Scott LJ. Alitretinoin: A Review in Severe Chronic Hand Eczema. *Drugs* 2016; 76(13):1271-1279.
- Bollag 1999** Bollag W, Ott F. Successful treatment of chronic hand eczema with oral 9-cis-retinoic acid. *Dermatology*. 1999;199(4):308-12.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- ChPL Toctino 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Toctino z dnia 15 września 2017 roku.
- Clinical Study Report BAP00089** Clinical Study Report – Efficacy and Safety of Alitretinoin in the Treatment of Severe Refractory Chronic Hand Dermatitis (Protocol BAP00089) / Report BAP00997 / 25 July 2007 Dostępne online pod adresem: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/117321/60924/gsk-117321-clinical-study-report-redact.pdf> Data ostatniego dostępu: 4 październik 2017 r.
- Coevorden 2004** Coevorden AM, Kamphof WG, Sonderen E, Bruynzeel DP, Coenraads PJ. Comparison of oral psoralen-UV-A with a portable tanning unit at home vs hospital-administered bath psoralen-UV-A in patients with chronic hand eczema: an open-label randomized controlled trial of efficacy. *Archives of dermatology* 2004; 140(12):1463-1466.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Diepgen 2012** Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(3):251-255.
- Dirschka 2011** Dirschka T, Reich K, Bissonnette R, Maares J, Brown T, Diepgen TL. An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(2):149-154.
- Egan 1999** Egan CA, Rallis TM, Meadows KP, Krueger GG. Low-dose oral methotrexate treatment for recalcitrant palmoplantar pompholyx. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(4):612-614.
- EMA 2017** European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Data ostatniego dostępu: 19.09.2017 r.

- EudraVigilance 2017** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp on-line: <http://www.adrreports.eu/pl/>  
data ostatniego dostępu: 19.09.2017 r.
- Fowler 2014** Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(10):1198-1204
- Garnock-Jones 2009** Garnock-Jones KP, Perry CM. Alitretinoin: In severe chronic hand eczema. *Drugs* 2009; 69(12):1625-1634.
- Gola 2013** Gola M, D'Erme AM, Milanesi N, Marmugi L. Effects of alitretinoin on quality of life of patients having chronic hand eczema: an observational study. *Dermatitis* 2013; 24(4):166-169.
- Gola 2014** Gola M, Milanesi N, D'Erme AM. Clinical evaluation and assessment of the therapeutic efficacy of alitretinoin in a group of patients with chronic hand eczema refractory to topical steroid therapy. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(4):435-439.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Granlund 1996** Granlund H, Erko P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical beta-methasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996; 76(5):371-376.
- Grattan 1991** Grattan CE, Carmichael AJ, Shuttleworth GJ, Foulds IS. Comparison of topical PUVA with UVA for chronic vesicular hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1991; 71(2):118-122.
- Gritiyarangsana 1998** Gritiyarangsana P, Sukhum A, Tresukosol P, Kullavanijaya P. Topical PUVA therapy for chronic hand eczema. *J Dermatol* 1998; 25(5):299-301.
- Grundmann-Kollmann 1999** Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Peter RU, Kerscher M. Treatment of severe recalcitrant dermatoses of the palms and soles with PUVA-bath versus PUVA-cream therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15(2):87-89.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hijnen 2001** Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 85-89.
- Hozo 2005** Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13. doi:10.1186/1471-2288-5-13.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kroenke 2001** Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.
- Kubica 2011** Kubica E, Ezzedine K, Lalanne N, Dartial Y, Taieb A, Milpied B. Oral alitretinoin in chronic refractory hand eczema: a "real life" case-series of 12 patients. *Eur J Dermatol* 2011; 21(3):454-456.
- Kumari 2016** Kumari V, Timm K, Kuhl AA, Heine G, Worm M. Impact of systemic alitretinoin treatment on skin barrier gene and protein expression in patients with chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2016.

- Kwon 2016** Kwon HI, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Efficacy and Safety of Alitretinoin for Chronic Hand Eczema in Korean Patients. *Ann Dermatol* 2016; 28(3):364-370.
- Lynde 2012** Lynde C, Cambazard F, Ruzicka T, Sebastian M, Brown TC, Maares J. Extended treatment with oral alitretinoin for patients with chronic hand eczema not fully responding to initial treatment. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(7):712-717.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- Morris 2016** Morris M, Schifano L, Fong R, Graff O. Safety of alitretinoin for severe refractory chronic hand eczema: Clinical studies and postmarketing surveillance. *J Dermatol Treat* 2016; 27(1):54-58.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2008** NICE single technology appraisal (STA). Eczema (chronic) – alitretinoin: Basilea Medical submission. July 2008.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta177/documents/eczema-chronic-alitretinoin-basilea-medical-submission2>
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.
- O'Shea 2015** O'Shea PM, Lugo-Somolinos A. Methotrexate versus Acitretin in the Treatment of Chronic Hand Dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2015; 14(12):1389-1391.
- Oosterhaven 2017** Oosterhaven JA, Politiek K, Schuttelaar MA. Azathioprine treatment and drug survival in patients with chronic hand eczema - results from daily practice. *Contact Dermatitis* 2017; 76(5):304-307.
- Petering 2004** Petering H, Breuer C, Herbst R, Kapp A, Werfel T. Comparison of localized high-dose UVA1 irradiation versus topical cream psoralen-UVA for treatment of chronic vesicular dyshidrotic eczema. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(1):68-72.
- Politiek 2016** Politiek K, Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar MA. Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study. *Dermatol Ther* 2016; 29(5):364-371.
- Ruzicka 2004** Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, Ortonne JP, Zouboulis CC, Harsch M, Brown TC, Zultak M. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol* 2004; 140(12):1453-1459.
- Ruzicka 2008** Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holl P, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The British journal of dermatology* 2008; 158(4):808-817.
- Schiener 2005** Schiener R, Gottliber P, Pillekamp H, Peter RU, Kerscher M. PUVA-gel vs. PUVA-bath therapy for severe recalcitrant palmoplantar dermatoses. A randomized, single-blinded prospective study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2005; 21(2):62-67.

- Schindler 2014** Schindler M, Drozdenko G, Kuhl AA, Worm M. Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165(1):18-26.
- Schmitt-Hoffmann 2011** Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Spickermann J, Stoeckel K, Edwards D, van de Wetering J, Coenraads PJ, Maares J. Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 Suppl 2:29-34.
- Sezer 2007** Sezer E, Etikan I. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23(1):10-14.
- Sharif 2013** Sharif M, Janjua Sharif FN, Hesham A, et al. Systematic Reviews Explained: AMSTAR – How to Tell the Good From the Bad and the Ugly. *Oral Health And Dental Management*. 2013;12(1):9-13.
- Shea 2007** Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(10).
- Shea 2007a** Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, et al. External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *PLoS ONE*. 2007;2(12):e1350.
- Shea 2009** Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62:1013-1020.
- Sheehan-Dare 1989** Sheehan-Dare RA, Goodfied MJ, Rowell NR. Topical psoralen photochemotherapy (PUVA) and superficial radiotherapy in the treatment of chronic hand eczema. *BR J DERMATOL* 1989; 121(1):65-69.
- Tan 2015** Tan J, Maari C, Nigen S, Bolduc C, Bissonnette R. Open-label exploratory study of acitretin for the treatment of severe chronic hand dermatitis. *J Dermatol Treat* 2015; 26(4):373-375.
- Thaçi 2016** Thaci D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. *J Dermatolog Treat* 2016:1-7.
- Tzaneva 2009** Tzaneva S, Kittler H, Thallinger C, Honigsmann H. Oral vs. bath PUVA using 8-methoxypsoralen for chronic palmoplantar eczema. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2009; 25(2):101-105.
- URPL 2017** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych I Produktów Biobójczych.  
Dostęp on-line pod adresem:  
<http://urpl.gov.pl/pl>  
data ostatniego dostępu: 19.09.2017
- Urrutia 2016** Urrutia S, Roustan G, Plazas MJ, Armengol S, Paz S, Lizan L. Oral Alitretinoin in the Treatment of Severe Refractory Chronic Hand Eczema in the Spanish National Health System: Description and Analysis of Current Clinical Practice. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(2):142-148.
- Van Dam NT 2011** Van Dam NT, Earleywine M. Validation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale--Revised (CESD-R): pragmatic depression assessment in the general population. *Psychiatry Res*. 2011;186(1):128-132. doi:10.1016/j.psychres.2010.08.018.
- Wells 2017** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 06.10.2017 r.
- WHO-UMC 2017** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.  
Dostęp on-line pod adresem:  
<http://www.vigiaccess.org/>  
data ostatniego dostępu: 19.09.2018

# Załączniki

Rozdział

III



### 3.1. Zgodność raportu z minimalnymi wymaganiami

Tabela 92. Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryteria dla analizy klinicznej	Miejsce w dokumencie
AKL zawiera dane aktualne na dzień złożenia wniosku	aktualne na dzień 7 listopada 2017 r.
AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	<i>Aestimo APD 2017</i> (rozdział 1.2 Opis problemu zdrowotnego)
AKL zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	<i>Aestimo APD 2017</i> (rozdział 1.2.5, 1.7, 3.2 - 3.8)
AKL zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 1.2.1.1. Rozdział 1.2.1.2. Rozdział 1.4.
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania	<i>Aestimo APD 2017</i> (rozdział 1.3 Wybór populacji docelowej) Rozdział 1.2.1.3.
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach	<i>Aestimo APD 2017</i> (rozdział 1.2.4 Aktualne postępowanie medyczne) Rozdział 1.2.1.3.
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań	<i>Aestimo APD 2017</i> (rozdział 1.8 Dobór punktów końcowych) Rozdział 1.2.1.3.
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań	Rozdział 1.2.1.3.
AKL zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji	Rozdział 1.2.1.4. 1.2.1.5. 1.2.1.6. 3.5.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku	<i>Aestimo APD 2017</i> (rozdział 1.3 Wybór populacji docelowej) Rozdział 1.2.1.3.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną.	Rozdział 1.2.1.3.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 1.2.1.3.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia	Rozdział 1.4.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdział 1.2.1.2. , 3.7.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera opis	Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania

Kryteria dla analizy klinicznej	Miejsce w dokumencie
<p>procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu</p>	<p>pierwotnych badań klinicznych. Rozdział 3.4.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania</p>	<p>Rozdział 1.5.1.</p>
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wskazanie, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</li> <li>- wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej</li> </ul>	<p>Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. Tabela 38. Charakterystyka metodyki badania Bissonnette 2010, włączonego do oceny efektywności porównania reterapii alitretynoiną w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. Tabela 50. Charakterystyka metodyki badania RCT porównującego ALI 10 mg z ALI 30 mg. Tabela 59. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji. Tabela 82. Charakterystyka metodyki badań dla komparatorów. Rozdział 3.9.</p>
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</p>	<p>Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. Tabela 41. Kryteria selekcji chorych w badaniu BACH i Bissonnette 2010. Tabela 53. Kryteria selekcji chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011. Tabela 61. Kryteria włączenia i wykluczenia w uwzględnionych badaniach bez randomizacji. Tabela 84. Kryteria selekcji chorych w badaniach dla komparatorów. Rozdział 3.9.</p>
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia opis procedury przypisania osób badanych do technologii</p>	<p>Tabela 7. Ocena jakości badań z randomizacją włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa alitretynoiny (10 lub 30 mg) vs placebo. Tabela 39. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Bissonnette 2010 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Tabela 51. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Tabela 61. Kryteria włączenia i wykluczenia w uwzględnionych badaniach bez randomizacji. Tabela 84. Kryteria selekcji chorych w badaniach dla komparatorów.</p>

Kryteria dla analizy klinicznej	Miejsce w dokumencie
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia charakterystykę grupy osób badanych</p>	<p>Rozdział 3.9.</p> <p>Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.</p> <p>Tabela 42. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Bissonnette 2010.</p> <p>Tabela 54. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011.</p> <p>Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych uwzględnionych w badaniach bez randomizacji.</p> <p>Tabela 85. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach dla komparatorów.</p>
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia charakterystykę procedur, którym zostały poddane osoby badane</p>	<p>Rozdział 3.9.</p> <p>Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.</p> <p>Tabela 43. Opis interwencji stosowanej w badaniu Bissonnette 2010.</p> <p>Tabela 55. Opis interwencji stosowanej w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011.</p> <p>Tabela 63. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby biorące udział w badaniach bez randomizacji.</p> <p>Tabela 86. Opis interwencji stosowanej w badaniach dla komparatorów.</p>
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu</p>	<p>Rozdział 3.9.</p>
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia informację na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</p>	<p>Rozdział 3.9.</p> <p>Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.</p> <p>Tabela 40. Przepływ chorych w badaniu Bissonnette 2010.</p> <p>Tabela 52. Przepływ chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011.</p> <p>Tabela 60. Przepływ chorych w analizowanych badaniach bez randomizacji.</p> <p>Tabela 83. Przepływ chorych w badaniach dla komparatorów.</p>
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wskazanie źródeł finansowania badania</p>	<p>Rozdział 3.9.</p> <p>Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo.</p> <p>Tabela 38. Charakterystyka metodyki badania Bissonnette 2010, włączonego do oceny efektywności porównania</p>

Kryteria dla analizy klinicznej	Miejsce w dokumencie
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej</p>	<p>reterapii alitretynołą w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. Tabela 50. Charakterystyka metodyki badania RCT porównującego ALI 10 mg z ALI 30 mg. Tabela 59. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji. Tabela 82. Charakterystyka metodyki badań dla komparatorów. Rozdział 3.9. Rozdział 1.5.4. Rozdział 3.9.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (<i>European Medicines Agency</i>) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>)</p>	<p>Rozdział 1.11.</p>
<p>Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu</p> <p>AKL analiza kliniczna.</p>	<p>nie dotyczy</p>

## 3.2. Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 3.2.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 93. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^</li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 3.2.2. Całościowa ocena przez lekarza (PGA)

Całościowa ocena przez lekarza (PGA, z ang. *Physician Global Assessment*) polega na ocenie stopnia ciężkości choroby na podstawie nasilenia poszczególnych cech klinicznych oraz zajętego obszaru wg pięciostopniowej skali: ciężkie, umiarkowane, łagodne, niemal całkowite ustąpienie oraz całkowite ustąpienie, tak jak przedstawia to poniższa tabela (*Ruzicka 2004, Ruzicka 2008*).

Tabela 94. Kryteria całościowej oceny przez lekarza.

Stopień ciężkości wg PGA	Cechy	Nasilenie	Zajęty obszar
Ciężkie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno umiarkowane lub ciężkie	>30% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno ciężkie	
Umiarkowane	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne lub umiarkowane	10%–30% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno umiarkowane	
Łagodne	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne	Mniej niż 10% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Co najmniej jedno łagodne	

Stopień ciężkości wg PGA	Cechy	Nasilenie	Zajęty obszar
Niemal całkowite ustąpienie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Co najmniej jedno łagodne	Mniej niż 10% zajętej powierzchni ręki
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, powierzchni ręki świąd/ból	Nie występują	
Całkowite ustąpienie	Rumień, złuszczenie, nadmierne rogowacenie/liszajowacenie	Nie występują	Niewykrywalne
	Pęcherzyki, obrzęk, pęknięcia, świąd/ból	Nie występują	

### 3.2.3. Całościowa ocena przez pacjenta (PaGA)

Całościowa ocena przez pacjenta również polega na ocenie stopnia ciężkości choroby. w ramach której wyróżniano kategorie:

- całkowite ustąpienie lub prawie całkowite ustąpienie ( $\geq 90\%$  ustąpienie objawów w porównaniu ze stanem wyjściowym),
- zauważalna poprawa (ustąpienie  $\geq 75\%$  objawów),
- umiarkowana poprawa (ustąpienie  $\geq 50\%$  objawów),
- łagodna poprawa (ustąpienie  $\geq 25\%$  objawów),
- brak zmian,
- pogorszenie (*Ruzicka 2004*).

### 3.2.4. Zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS)

Kolejną skalą pozwalającą lekarzom na ocenę stanu pacjenta jest wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (TLSS, z ang. *Total Lesion Symptom Score*) oraz jej wersja zmodyfikowana mTLSS (z ang. *modified Total Lesion Symptom Score*). Ocena zgodnie ze schematem TLSS prowadzona przez lekarza, w ramach której całkowita ocena jest sumą wyników (0 – brak zmian, 1 – łagodne/niewielkie zmiany, 2 – umiarkowane, 3 – zauważalne, 4 – ciężkie) dla siedmiu obszarów (rumień, obrzęk, pęcherze, złuszczenie, rogowacenie, pęknięcia, świąd/ból) (*Ruzicka 2004, Bollag 1999*). Podobnie, w skali mTLSS całkowita ocena jest sumą wyników (0 – brak zmian, 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie) dla siedmiu obszarów (rumień, obrzęk, pęcherze, złuszczenie, rogowacenie, pęknięcia, świąd/ból) (*Ruzicka 2008*).

### 3.2.5. Kwestionariusz Skindex-29

Kwestionariusz Skindex-29 jest skalą służącą to oceny jakości życia pacjentów z chorobami skóry. Celem tej skali jest rozróżnienie uciążliwości chorób skóry w określonym czasie oraz dokonanie oceny

jak zmienia się jakość życia pacjenta wraz ze zmianą stanu skóry. Ocenie poddaje się następujące elementy: dyskomfort fizyczny, ograniczenia w codziennym życiu, zmiany funkcji poznawczych i społecznych pod wpływem choroby oraz nasilenie depresji, lęku, uczucia wstydu i złości (*Baranowska 2011*).

### 3.2.6. Patient Health Questionnaire (PHQ-9)

PHQ-9 (z ang. *Patient Health Questionnaire*) stanowi jeden z samodzielnych modułów instrumentu diagnostycznego, jakim jest PRIME-MD. PHQ-9 jest narzędziem służącym do diagnozy i oceny stopnia zaawansowania depresji. Pacjenci przydzielają od 0 do 3 punktów każdemu z 9 kryteriów DSM-IV, gdzie 0 pkt oznacza „wcale” (z ang. *not at all*), a 3 pkt „prawie codziennie” (z ang. *nearly every day*). Wyniki PHQ-9 wynoszące odpowiednio 5,10,15 i 20 stanowią o odpowiednio łagodnej, umiarkowanej, umiarkowanej ciężkiej i ciężkiej depresji (*Kroenke 2001*).

### 3.2.7. Dermatology Life Quality Index (DLQI)

DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*) ocenia stopień w jakim choroba wpływa na jakość życia. Ocena dokonywana jest przez pacjentów przy użyciu kwestionariusza zawierającego 10 pytań, a każde z nich jest oceniane w 4-punktowej skali, 0 – brak wpływu, 1 – mały, 2 - duży, 3 – bardzo duży wpływ. Można uzyskać maksymalnie 30 punktów, gdzie „0” oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, natomiast „30” oznacza, że wpływ choroby jest bardzo silny (*Norlin 2012*).

### 3.2.8. Kwestionariusz EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości **wyższych** oznacza subiektywną **poprawę** stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

### 3.2.9. Ocena intensywności świądu i bólu w skali VAS

VAS (z ang. *visual analogue scale*) to 10 punktowa skala analogowa służąca do oceny zarówno świądu jak i bólu spowodowanych CHE. Niższy wynik oznacza mniejszy ból/świąd (0-brak bólu/świądu, 10 – bardzo silny ból/świąd) (*Thaçi 2016*).

### 3.2.10. Kwestionariusz CES-D

CES-D (z ang. *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) jest skalą służącą do oceny przez pacjenta jego objawów powiązanych z depresją doświadczonych w ciągu ostatniego tygodnia. Narzędzie składa się z 20 pytań nawiązujących do zachowań i samopoczucia chorego, na które badany odpowiada podając informację o częstotliwości występowania danego zachowania/samopoczucia w ciągu ostatniego tygodnia. Zakres możliwych do uzyskania punktów mieści się przedziale 0-60, gdzie najwyższy wynik świadczy o występowaniu większego nasilenia objawów depresji (*Van Dam NT 2011*).

### 3.2.11. Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy (WLQ)

Ocena ograniczenia w pracy z powodu choroby za pośrednictwem kwestionariusza WLQ (z ang. *Work Limitation Questionnaire*) obejmuje 25 pytań w 4 domenach, analizujących: czas pracy, ocenę stanu fizycznego oraz mentalnego oraz wydajność pracy. Punktacja ogólna jest ważoną sumą punktacji poszczególnych domen – mniejsza oznacza mniejsze ograniczenia w pracy z powodu objawów choroby (*Clinical Study Report BAP00089*).

### 3.2.12. Kwestionariusz Pogorszenia Wydajności Pracy i Wykonywania Codziennych Czynności (WPAI)

Ocena pogorszenia wydajności w pracy oraz możliwości wykonywania codziennych czynności z użyciem WPAI (z ang. *Work Productivity and Activity Impairment*) obejmuje 4 domeny (w oparciu o 6 pytań): czas w pracy utracony na skutek choroby (absenteizm), pogorszenie wykonywanej pracy na skutek objawów choroby (prezenteizm), ogólna utrata produktywności pracy (która jest sumą dwóch poprzednich kategorii) oraz pogorszenie codziennej aktywności pacjenta z powodu objawów choroby. Punktacja jest przedstawiona w formie procentowej i odzwierciedla doświadczenia chorego w ciągu tygodnia poprzedzającego badanie. Mniejszy wynik oznacza mniejszy wpływ choroby na oceniane kategorie (*Clinical Study Report BAP00089*).



### 3.3. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

#### Badania kliniczne z randomizacją (RCT), porównujące alitretynoinę z placebo

- Fowler 2014 (HANDEL)** Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(10):1198-1204
- Ruzicka 2004** Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, Ortonne JP, Zouboulis CC, Harsch M, Brown TC, Zultak M. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol* 2004; 140(12):1453-1459
- Ruzicka 2008 (BACH)** Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holle P, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The British journal of dermatology* 2008; 158(4):808-817

#### Badanie kliniczne z randomizacją (RCT), porównujące alitretynoinę z placebo w populacji chorych po niepowodzeniu alitretynoiny

- Bissonnette 2010** Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, Maares J, Brown TC. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2010; 162(2):420-426

#### Badanie kliniczne z randomizacją (RCT), porównujące dwie różne dawki alitretynoiny (10 mg vs 30 mg)

- Schmitt-Hoffmann 2011** Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Spickermann J, Stoeckel K, Edwards D, van de Wetering J, Coenraads PJ, Maares J. Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 Suppl 2:29-34

#### Badania kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej – próby prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

- Augustin 2016 (FUGETTA)** Augustin M, Thaci D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(12):1261-1270
- Diepgen 2012 (TOCCATA)** Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(3):251-255
- Thaci 2016 (PASSION)** Thaci D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. *J Dermatolog Treat* 2016:1-7
- Politek 2016** Politek K, Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar MA. Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study. *Dermatol Ther* 2016; 29(5):364-371
- Urrutia 2016** Urrutia S, Roustan G, Plazas MJ, Armengol S, Paz S, Lizan L. Oral Alitretinoin in the Treatment of Severe Refractory Chronic Hand Eczema in the Spanish National Health System: Description and Analysis of Current Clinical Practice. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(2):142-148
- Kubica 2011** Kubica E, Ezzedine K, Lalanne N, Dartial Y, Taieb A, Milpied B. Oral alitretinoin in chronic refractory hand eczema: a "real life" case-series of 12 patients. *Eur J Dermatol* 2011; 21(3):454-456

**Badania kliniczne bez randomizacji i grupy kontrolnej – pozostałe próby nie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej**

- Dirschka 2011** Dirschka T, Reich K, Bissonnette R, Maares J, Brown T, Diepgen TL. An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(2):149-154
- Gola 2013** Gola M, D'Erme AM, Milanese N, Marmugi L. Effects of alitretinoin on quality of life of patients having chronic hand eczema: an observational study. *Dermatitis* 2013; 24(4):166-169
- Gola 2014** Gola M, Milanese N, D'Erme AM. Clinical evaluation and assessment of the therapeutic efficacy of alitretinoin in a group of patients with chronic hand eczema refractory to topical steroid therapy. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(4):435-439
- Kwon 2016** Kwon HI, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Efficacy and Safety of Alitretinoin for Chronic Hand Eczema in Korean Patients. *Ann Dermatol* 2016; 28(3):364-370
- Morris 2016** Morris M, Schifano L, Fong R, Graff O. Safety of alitretinoin for severe refractory chronic hand eczema: Clinical studies and postmarketing surveillance. *J Dermatol Treat* 2016; 27(1):54-58.
- Schindler 2014** Schindler M, Drozdenko G, Kuhl AA, Worm M. Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 165(1):18-26

**Badania kliniczne uwzględniane w ocenie komparatorów**

- Granlund 1996** Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical beta-methasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996; 76(5):371-376.
- Oosterhaven 2017** Oosterhaven JA, Politiek K, Schuttelaar MA. Azathioprine treatment and drug survival in patients with chronic hand eczema - results from daily practice. *Contact Dermatitis* 2017; 76(5):304-307.
- Tan 2015** Tan J, Maari C, Nigen S, Bolduc C, Bissonnette R. Open-label exploratory study of acitretin for the treatment of severe chronic hand dermatitis. *J Dermatol Treat* 2015; 26(4):373-375.

### 3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Agarwal US, Besarwal RK. Topical clobetasol propionate 0.05% cream alone and in combination with azathioprine in patients with chronic hand eczema: An observer blinded randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79(1):101-103
- Aguayo-Leiva IR, Urrutia S, Jaen-Olasolo P. [Response to treatment with oral alitretinoin in patients with chronic hand eczema that is refractory to treatment with potent topical corticosteroids: experience in 15 patients]. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102(8):616-622
- Alexandroff AB. Case study 7 - A 39-year-old male IT worker with a 3 year history of chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(SPEC.ISS. 1):13-14
- Apfelbacher C, Molin S, Weisshaar E, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Weiss M, Ruzicka T, Diepgen TL. Characteristics and provision of care in patients with chronic hand eczema: updated data from the CARPE registry. *Acta Derm Venereol* 2014; 94(2):163-167
- Apfelbacher C, Weiß M, Molin S, Bauer A, Mahler V, Schmitt J, Elsner P, Diepgen TL, Weisshaar E. Which factors are associated with the use of systemic antihistamines in patients with chronic hand eczema? Results from the CARPE registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(1):50-56
- Apfelbacher CJ, Akst W, Molin S, Schmitt J, Bauer A, Weisshaar E, Mahler V, Treichel S, Ruzicka T, Luger T, Elsner P, Diepgen TL. CARPE: A registry project of the German Dermatological Society (DDG) for the characterization and care of chronic hand eczema. *JDDG J German Soc Dermatol* 2011; 9(9):682-689
- Behrens S, Von Kobyletzki G, Gruss C, Reuther T, Altmeyer P, Kerscher M. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15(2):47-51
- Bollag W, Ott F. Successful treatment of chronic hand eczema with oral 9-cis-retinoic acid. *Dermatology* 1999; 199(4):308-312
- Bretterkieber A, Legat FJ, Wolf P, Hofer A. Retrospective long-term follow-up in patients with chronic palmoplantar dermatoses after good response to bath PUVA therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(11):814-818
- Capella GL, Fracchiolla C, Frigerio E, Altomare G. A controlled study of comparative efficacy of oral retinoids and topical betamethasone/salicylic acid for chronic hyperkeratotic palmoplantar dermatitis. *J Dermatol Treat* 2004; 15(2):88-93
- Cazzaniga S, Ballmer-Weber BK, Grani N, Spring P, Bircher A, Anliker M, Sonntag AK, Piletta P, Huber C, Borradori L, Diepgen T, Apfelbacher C, Simon
- Nieodpowiednia populacja - brak informacji o ciężkości choroby pacjentów uwzględnionych w badaniu, ponadto stosowano azatioprynę w skojarzeniu z klobetazolem w porównaniu do samego klobetazolu
- Nieodpowiednia populacja - w publikacji opisano skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii alitretynołą 15 chorych z CHE opornym na wcześniejsze leczenie, nie podano jednak żadnych informacji o ciężkości choroby, nie ma również informacji o ewentualnym udziale chorych z ciężką postacią choroby w analizowanej populacji
- Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia charakterystykę chorych na przewlekły wyprysk rąk oraz stosowane u nich schematy leczenia na podstawie danych z rejestru CARPE, nie przeprowadzono oceny efektywności danej terapii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie miało na celu identyfikację czynników związanych z użyciem systemowych leków przeciwhistaminowych u chorych na przewlekły wyprysk rąk, na podstawie badań z rejestru CARPE
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia charakterystykę chorych na przewlekły wyprysk rąk oraz stosowane u nich schematy leczenia na podstawie danych z rejestru CARPE, nie przeprowadzono oceny efektywności danej terapii
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z różnymi postaciami dermatoz: łuszczycą, hiperkeratozą, potnicą, atopowym wypryskiem, osobne wyniki dla pojedynczych przypadków bez łuszczycy, nie podano informacji, aby były to przypadki ciężkie
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu stosowano dawki (20 lub 40 mg) niezgodne z obecnie zalecanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego 10 lub 30 mg
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano mieszaną populację chorych z chorobami skóry dłoni i stóp, są wyniki odnośnie efektywności PUVA dla pacjentów z potnicą i wypryskiem z hiperkeratozą, które mogą być potencjalnie uznane za przypadki CHE, jednak nie ma informacji o ciężkości choroby w tych przypadkach
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z współistniejącą łuszczycą, nie przedstawiono osobno wyników dla pacjentów bez łuszczycy
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia charakterystykę

D. Medical, psychological and socio-economic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(4):628-637

Christoffers WA, Politiek K, Coenraads PJ, van der Schaft J, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar ML. Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre, daily use study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(1):63-66

Coevorden AM, Kamphof WG, Sonderen E, Bruynzeel DP, Coenraads PJ. Comparison of oral psoralen-UV-A with a portable tanning unit at home vs hospital-administered bath psoralen-UV-A in patients with chronic hand eczema: an open-label randomized controlled trial of efficacy. *Archives of dermatology* 2004; 140(12):1463-1466

Crane MM, Webb DJ, Watson E, Cunliffe T, English J. Hand eczema and steroid-refractory chronic hand eczema in general practice: Prevalence and initial treatment. *Br J Dermatol* 2017

Davis MD, McEvoy MT, el-Azhary RA. Topical psoralen-ultraviolet A therapy for palmoplantar dermatoses: experience with 35 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(5):407-411

De Rie MA, Van Eendenburg JP, Versnick AC, Stolk LM, Bos JD, Westerhof W. A new psoralen-containing gel for topical PUVA therapy: development, and treatment results in patients with palmoplantar and plaque-type psoriasis, and hyperkeratotic eczema. *Br J Dermatol* 1995; 132(6):964-969

De Sica Chapman A. Case study 5 - A 50-year-old female politician with longstanding chronic hand eczema affecting her quality of life. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(SPEC.ISS. 1):9-10

De Sica Chapman A. Case study 6 - A 56-year-old male civil engineer with chronic hand eczema presenting as fissures and inflammation. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(SPEC.ISS. 1):11-12

D'Erme AM, Milanesi N, Agnoletti AF, Maio V, Massi D, Gola M. Efficacy of treatment with oral alitretinoin in patient suffering from lichen simplex chronicus and severe atopic dermatitis of hands. *Dermatol Ther* 2014; 27(1):21-23

DiBenedetti D, Baranowski E, Zelt S, Reynolds M, Sherrill B. Assessing United States patient and dermatologist experiences with severe chronic hand eczema. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2015; 8(11):19-27

Douwes KE, Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Does smoking influence the efficacy of bath-PUVA therapy in chronic palmoplantar eczema?. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16(1):25-29

Egan CA, Rallis TM, Meadows KP, Krueger GG. Low-dose oral methotrexate treatment for recalcitrant palmoplantar pompholyx. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(4):612-614

Egawa K. Topical vitamin D3 derivatives in treating hyperkeratotic palmoplantar eczema: a report of five patients. *J Dermatol* 2005; 32(5):381-386

chorych na przewlekły wyprysk rąk oraz stosowane u nich schematy leczenia, nie przeprowadzono oceny efektywności danej terapii, podano że alitretynoinę otrzymywało 21,1% pacjentów

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiednia populacja – chorzy z umiarkowanym do ciężkiego przewlekłym wypryskiem rąk, nie przedstawiono informacji odnośnie odsetka z ciężką chorobą.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia charakterystykę chorych na przewlekły wyprysk rąk oraz stosowane u nich schematy leczenia, nie przeprowadzono oceny efektywności danej terapii

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono chorych z różnymi postaciami dermatoz: w tym z łuszczycą - brak osobnych wyników dla chorych bez łuszczycy.

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja prezentuje wyniki dla serii przypadków, wśród których jest tylko 2 pacjentów, których można zakwalifikować jako chorych z CHE, ponadto brak możliwości ustalenia ciężkości choroby

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia charakterystykę chorych na przewlekły wyprysk rąk oraz stosowane u nich schematy leczenia, nie przeprowadzono oceny efektywności danej terapii

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów z wypryskiem dyshydrotycznym lub hiperkeratotycznym, ale nie przedstawiono informacji pozwalającej na stwierdzenie, że schorzenia występowały w stopniu ciężkim

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis 5 przypadków z krąbrym CHE, wybrano i opisano tylko te przypadki, które nie odpowiadały na wcześniejsze leczenie, a u których odpowiedź poprawiła się po wprowadzeniu metotreksatu

Nieodpowiednia interwencja- publikacja prezentuje wyniki dla serii przypadków, wśród których jest tylko 2 pacjentów, których można zakwalifikować jako cho-

Engin B, Oguz O. Evaluation of time-dependent response to psoralen plus UVA (PUVA) treatment with topical 8-methoxypsoralen (8-MOP) gel in palmo-planter dermatoses. *Int J Dermatol* 2005; 44(4):337-339

English J, Graham-Brown R, de Sica Chapman A, Alexandroff AB. Everyday clinical experience of alitretinoin in the treatment of severe chronic hand eczema: seven case studies. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 Suppl:1-2

English J. Case study 1 - A 54-year-old male gardener with chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(SPEC.ISS. 1):3-4

English J. Case study 2 - A 33-year-old female horse trainer with long-standing hand and foot eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(SPEC.ISS. 1):5-6

Grahovac M, Molin S, Prinz JC, Ruzicka T, Wollenberg A. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. *Br J Dermatol* 2010; 162(1):217-218

Granlund H, Erkko P, Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1997; 77(1):54-58

Granlund H, Erkko P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol* 1998; 78(1):40-43

Grattan CE, Carmichael AJ, Shuttleworth GJ, Foulds IS. Comparison of topical PUVA with UVA for chronic vesicular hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1991; 71(2):118-122

Grieco T, Faina V, Dies L, Milana M, Alei L, Silvestri E, Calvieri S. A case of sensitization to alitretinoin. *Clin Ter* 2013; 164(3):e207-9

Gritiyarangsana P, Sukhum A, Tresukosol P, Kullavanijaya P. Topical PUVA therapy for chronic hand eczema. *J Dermatol* 1998; 25(5):299-301

Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Peter RU, Kerscher M. Treatment of severe recalcitrant dermatoses of the palms and soles with PUVA-bath versus PUVA-cream therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15(2):87-89

Gulliver WP, Baker KA. Effective treatment of chronic hand dermatitis with 36 continuous months of alitretinoin administration: report of three cases. *J Cutan Med Surg* 2012; 16(4):267-271

Ham K, Maini P, Gooderham MJ. Real-world experience with alitretinoin in a community dermatology practice setting in patients with chronic hand dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2014; 18(5):332-336

rych z CHE, otrzymywali maksymalny efekt nie uwzględniany w niniejszej analizie

Nieodpowiednia populacja - badanie oceniało mieszaną populację chorych, wśród których było 6 z przewlekłym wypryskiem rąk, brak możliwości ustalenia stopnia ciężkości choroby u tych pacjentów

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja jest wstępem do opisu 7 przypadków chorych, przedstawionych w osobnych dokumentach wykluczonych z niniejszej analizy ze względu na przedstawienie tylko pojedynczego przypadku

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku

Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja w formie korespondencji, przedstawiająca opis przypadków chorych z CHE z obecnymi zmianami chorobowymi poza dłońmi (ocena wpływu terapii alitretynołą na zmiany poza dłońmi), ponadto nie przedstawiono informacji o ciężkości choroby

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w próbie oceniano jakość życia przy pomocy skali EDI (*Eczema Disability Index*), której nie można było odnieść do wyników badań z alitretynołą

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba oceniała mieszaną populację chorych z różnymi jednostkami chorobowymi, chorzy z CHE stanowili jedynie kilka przypadków, nie oceniano PGA

Nieodpowiednia interwencja - w publikacji opisano 3 przypadki chorych z badania *BACH*, którzy po wystąpieniu nawrotu choroby otrzymali ponownie leczenie alitretynołą i było ono prowadzone w sposób ciągły przez 3 lata bez istotnych zmian w profilu bezpieczeństwa - takie podanie jest niezgodne z obecnymi zaleceniami, według których po uzyskaniu pełnego lub prawie pełnego ustąpienia objawów powinno się zaprzestać podawania leku

Nieodpowiednia populacja - chorzy z CHE, ale brak dowodów na obecność ciężkiej choroby, ponadto w badaniu około 84% pacjentów miało wcześniej niepowodzenia terapii silnymi miejscowymi kortykosteroidami

Hsiao T-L, Chu C-Y. Chronic actinic dermatitis: A clinical study of 15 cases in northern Taiwan. *Dermatol Sin* 2014; 32(2):82-86

Jensen L, Stensgaard A, Andersen KE. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) soaks and UVB TL01 treatment for chronic hand dermatoses. *Dermatol Rep* 2012; 4(1)

Jungersted JM, Hogh JK, Hellgren LI, Jemec GB, Agner T. Changes in skin barrier during treatment with systemic alitretinoin: focus on skin susceptibility and stratum corneum ceramides. *Arch Dermatol Res* 2010; 302(9):653-656

Kolesnik M, Gollnick H, Bonnekoh B. Complete remission of alopecia areata under treatment of chronic hand eczema with alitretinoin. *Eur J Dermatol* 2013; 23(1):110-111

Kumari V, Timm K, Kuhl AA, Heine G, Worm M. Impact of systemic alitretinoin treatment on skin barrier gene and protein expression in patients with chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2016; 175(6):1243-1250

Lynde C, Cambazard F, Ruzicka T, Sebastian M, Brown TC, Maares J. Extended treatment with oral alitretinoin for patients with chronic hand eczema not fully responding to initial treatment. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(7):712-717

Milanesi N, D'Erme AM, Gola M. Nail improvement during alitretinoin treatment: three case reports and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40(5):533-536

Mobacken H, Rosen K, Swanbeck G. Oral psoralen photochemotherapy (PUVA) of hyperkeratotic dermatitis of the palms. *Br J Dermatol* 1983; 109(2):205-208

Molin S, Ruzicka T. Possible benefit of oral alitretinoin in T-lymphoproliferative diseases: A report of two patients with palmoplantar hyperkeratotic-rhagadiform skin changes and mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2009; 161(6):1420-1422

Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Oral methoxsalen photochemotherapy of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Br J Dermatol* 1978; 99(3):293-302

Nordal EJ, Christensen OB. Treatment of chronic hand dermatoses with UVB-TL01. *Acta Derm-Venereol* 2004; 84(4):302-304

O'Kane D, McLoone NM, Jenkinson H, Alderdice D, Badri M. Efficacy of topical PUVA soaks for palmoplantar dermatoses: An audit. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24(6):279-284

O'Shea PM, Lugo-Somolinos A. Methotrexate versus Acitretin in the Treatment of Chronic Hand Dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2015; 14(12):1389-1391

Petering H, Breuer C, Herbst R, Kapp A, Werfel T. Comparison of localized high-dose UVA1 irradiation versus topical cream psoralen-UVA for treatment of chronic vesicular dyshidrotic eczema. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(1):68-72

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia charakterystykę chorych (Tajwan) na przewlekły wyprysk rąk oraz stosowane u nich schematy leczenia, nie przeprowadzono oceny efektywności danej terapii

Nieodpowiednia populacja - badanie retrospektywne, w którym uwzględniono populację pacjentów z *chronic hand dermatoses* - nie zdefiniowano czy była to populacja z ciężką postacią schorzenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena funkcjonowania bariery skórnej i zmian w niej zachodzących pod wpływem terapii alitretynołą

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja poświęcona ocenie ekspresji genów związanych z funkcjonowaniem bariery skórnej podczas terapii alitretynołą, przedstawiono szczątkowo wyniki oceny skuteczności klinicznej w postaci szczątkowej - podano jedynie wynik skali Manuscore, nie uwzględnianej w niniejszej analizie (brak oceny PGA)

Nieodpowiednia populacja - publikacja przedstawia wyniki dodatkowej fazy do badania BACH (BAP0089, kohorta B), w której uczestniczyli chorzy nie odpowiadający na leczenie w podstawowej fazie badania, kontynuujący leczenie alitretynołą powyżej 24 tygodni (postępowanie niezgodne z ChPL – kontynuacja terapii alitretynołą powyżej 24 tygodni, pomimo nieskuteczności takiej terapii)

Nieodpowiedni rodzaj badania - opis pojedynczego przypadku

Nieodpowiednia populacja - opis 5 przypadków chorych ze zmianami skórnymi dłoni, brak informacji o ciężkości choroby

Nieodpowiednia populacja - opis dwóch przypadków chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sezary'ego

Nieodpowiednia populacja - opis pięciu przypadków chorych na wielopostaciowe osutki świetlne, u których terapia PUVA wytworzyła ochronną opaleniznę

Nieodpowiednia interwencja - terapia UVB bez stosowania psoralenu

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

- Reitamo S, Granlund H. Cyclosporin A in the treatment of chronic dermatitis of the hands. *Br J Dermatol* 1994; 130(1):75-78
- Riad K, Felix P, Dorit S, Gregory K, Nadim K, Henri T. The use of topical PUVA for palmoplantar dermatoses. *J Dermatol Treat* 2006; 17(5):304-307
- Rosen K, Mobacken H, Swanbeck G. Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Derm Venereol* 1987; 67(1):48-54
- Schempp CM, Muller H, Czech W, Schopf E, Simon JC. Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. *J AM ACAD DERMATOL* 1997; 36(5 1):733-737
- Schiener R, Gottlíber P, Pillekamp H, Peter RU, Kersch M. PUVA-gel vs. PUVA-bath therapy for severe recalcitrant palmoplantar dermatoses. A randomized, single-blinded prospective study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2005; 21(2):62-67
- Sezer E, Etikan I. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23(1):10-14
- Sheehan-Dare RA, Goodfied MJ, Rowell NR. Topical psoralen photochemotherapy (PUVA) and superficial radiotherapy in the treatment of chronic hand eczema. *BR J DERMATOL* 1989; 121(1):65-69
- Shephard SE, Schregenberger N, Dummer R, Panizzon RG. Comparison of 8-MOP aqueous bath and 8-MOP ethanolic lotion (Meladinine) in local PUVA therapy. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 1998; 197(1):25-30
- Simons JR, Bohnen IJ, van der Valk PG. A left-right comparison of UVB phototherapy and topical photochemotherapy in bilateral chronic hand dermatitis after 6 weeks' treatment. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22(1):7-10
- Sjovall P, Christensen OB. Treatment of chronic hand eczema with UV-B Handylux in the clinic and at home. *Contact Dermatitis* 1994; 31(1):5-8
- Smith IL, Brown S, Nixon J, Cowdell FC, Ersser S, Fernandez C, Goodfield M, Green CM, Hampton P, Lear JT, Smith CH, Sunderland L, Tubeuf S, Wittmann M. Treatment of severe, chronic hand eczema: results from a UK-wide survey. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42(2):185-188
- Stambaugh MD, DeNittis AS, Wallner PE, Heymann WR. Complete remission of refractory dyshidrotic eczema with the use of radiation therapy. *Cutis* 2000; 65(4):211-214
- Taylor CR, Baron ED. Hand and foot PUVA soaks: An audit of the Massachusetts General Hospital's experience from 1994 to 1998. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15(5):188-192
- Nieodpowiedni rodzaj badania - opis 7 przypadków chorych z CHE leczonych cyklosporyną, nie podano informacji o ciężkości choroby
- Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim, ogółem w badaniu uwzględniono chorych ze zmianami skórnymi rąk i nóg, wyróżniono grupę z wypryskiem rąk jednak bez szczegółowych informacji odnośnie stopnia zmian skórnych
- Nieodpowiednia populacja – w badaniu nie podano informacji o ciężkości choroby i nie ma dowodów, by w próbie uwzględniono pacjentów z chorobą ciężką
- Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim, ponadto przedstawione wyniki dotyczą mieszanej populacji chorych z wypryskami rąk, stóp lub rąk i stóp jednocześnie
- Nieodpowiedni rodzaj badania – próba oceniała mieszaną populację chorych z różnymi jednostkami chorobowymi, chorzy z CHE stanowili jedynie kilka przypadków, nie oceniano PGA
- Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim
- Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim
- Nieodpowiednia populacja - badanie oceniające dwie różne formułacje psoralenu stosowanego w terapii PUVA - w próbie oceniono chorych z ciężkimi przewlekłymi zmianami na rękach i stopach, jednak wyników nie przedstawiono dla podgrupy chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk
- Nieodpowiednia populacja - nie przedstawiono informacji o stopniu ciężkości choroby uwzględnianych pacjentów
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci otrzymujący jedynie naświetlanie UVB, nie ma interwencji uznawanej za komparator w niniejszej analizie
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie przekrojowe (*survey*) na grupie dermatologów, mające na celu ocenę wykorzystywanych ścieżek leczenia oraz poinformowanie dermatologów o możliwych nowych schematach na podstawie wyników badania *ALPHA*.
- Nieodpowiednia interwencja - radioterapia nie stanowiła komparatora do niniejszej analizy
- Nieodpowiednia populacja - pacjenci, u których stosowano terapię PUVA na rękach lub stopach - uwzględniono wiele jednostek chorobowych, w tym łuszczycę, nie podano osobno wyników dla pacjentów z ciężkim CHE, ponadto pacjenci nie byli

Tegner E, Thelin I. PUVA treatment of chronic eczematous dermatitis of the palms and soles. *Acta Derm Venereol* 1985; 65(5):451-453

Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menno T. Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta dermato-venereologica* 2001; 81(5):353-355

Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, Jacobe H, Bergamo BM, Elmets C, Rivard J, Lim HW. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: An experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22(5):247-253

Tzaneva S, Kittler H, Thallinger C, Hönigsmann H. Oral vs. bath PUVA using 8-methoxypsoralen for chronic palmoplantar eczema. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2009; 25(2):101-105

Wolska H, Jeziorkowska R. Local photochemotherapy in chronic hand dermatitis. *Prz Dermatol* 2012; 99(6):674-680

Youn M, Chang JH, Chang SN, Hann SK. A clinical analysis of 11 patients with chronic actinic dermatitis in Korea. *Yonsei Med J* 2000; 41(2):190-194

selekcjonowani względem ciężkości choroby

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiednia populacja - badanie oceniło ogółem chorych ze schorzeniami skóry, leczonych UVA1, nie wyróżniono wyników pod względem jednostki chorobowej

Nieodpowiednia populacja – chorzy z umiarkowanym do ciężkiego przewlekłym wypryskiem rąk, nie przedstawiono informacji odnośnie odsetka z ciężką chorobą

Nieodpowiednia populacja - nie zdefiniowano, aby schorzenie występowało w stopniu ciężkim

Nieodpowiednia populacja - badanie przedstawia charakterystykę serii przypadków chorych na przetrwałe odczyny świetlne (ang. *chronic actinic dermatitis*)



### 3.5. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Blair 2016** Blair HA, Scott LJ. Alitretinoin: A Review in Severe Chronic Hand Eczema. *Drugs* 2016; 76(13):1271-1279.
- Garnock-Jones 2009** Garnock-Jones KP, Perry CM. Alitretinoin: In severe chronic hand eczema. *Drugs* 2009; 69(12):1625-1634.

### 3.6. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Batycka-Baran A, Baran W, Szepietowski J. Management of chronic hand eczema. <i>Postepy Dermatol Alergol</i> 2009; 26(2):84-91	Brak znamion przeglądu systematycznego - monografia opisująca przewlekły wyprysk rąk jako jednostkę chorobową oraz metody jego leczenia, nie podano informacji o jakimkolwiek wyszukiwaniu danych źródłowych.
Blair HA, Scott LJ. Alitretinoin: A Review in Severe Chronic Hand Eczema. <i>Drugs</i> 2016; 76(13):1271-1279	Brak znamion przeglądu systematycznego – uaktualnienie przeglądu <i>Garnock-Jones 2009</i> , opisane jako „ <i>narrative review</i> ”
Bubna A. Alitretinoin in dermatology-An update. <i>Indian J Dermatol</i> 2015; 60(5):520	Brak znamion przeglądu systematycznego - monografia opisująca zastosowanie alitretynoiny w leczeniu różnych chorób dermatologicznych, nie podano informacji o jakimkolwiek wyszukiwaniu danych źródłowych.
Cheng C, Michaels J, Scheinfeld N. Alitretinoin: A comprehensive review. <i>Expert Opin Invest Drugs</i> 2008; 17(3):437-443	Brak znamion przeglądu systematycznego - monografia opisująca zastosowanie alitretynoiny w leczeniu różnych chorób, nie podano informacji o jakimkolwiek wyszukiwaniu danych źródłowych.
English J, Aldridge R, Gawkrödger DJ, Kownacki S, Statham B, White JM, Williams J. Consensus statement on the management of chronic hand eczema. <i>Clin Exp Dermatol</i> 2009; 34(7):761-769	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisująca wytyczne odnośnie leczenia przewlekłego wyprysku rąk, nie podano informacji o wyszukiwaniu danych źródłowych
Garnock-Jones KP, Perry CM. Alitretinoin: In severe chronic hand eczema. <i>Drugs</i> 2009; 69(12):1625-1634	Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji podano przeszukane bazy danych, ale bez żadnych dodatkowych informacji odnośnie procesu wyszukiwania; ponadto publikacja <i>Blair 2009</i> uaktualniająca ten przegląd zawiera informację, że jest to przegląd narracyjny („ <i>narrative review</i> ”)
Ghasri P, Scheinfeld N. Update on the use of alitretinoin in treating chronic hand eczema. <i>Clin Cosmet Invest Dermatol</i> 2010; 3:59-65	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja oceniała użycie alitretynoiny u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk, jednak nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu
King T, McKenna J, Alexandroff AB. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. <i>Patient Prefer Adherence</i> 2014; 8:1629-1634	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja oceniała użycie alitretynoiny u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk, jednak nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu
Morris M, Schifano L, Fong R, Graff O. Safety of alitretinoin for severe refractory chronic hand eczema: Clinical studies and postmarketing surveillance. <i>J Dermatol Treat</i> 2016; 27(1):54-58	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja oceniała bezpieczeństwo stosowania alitretynoiny u chorych z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, jednak nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu badań pierwotnych
Paulden M, Rodgers M, Griffin S, Slack R, Duffy S, Ingram JR, Woolacott N, Sculpher M. Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema. <i>Health Technol Assess</i> 2010; 14 Suppl 1:39-46	Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja oceniała użycie alitretynoiny u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk, jednak nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu

- Petersen B, Jemec GB. Alitretinoin--its use in intractable hand eczema and other potential indications. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3:51-57
- Rodgers M, Griffin S, Paulden M, Slack R, Duffy S, Ingram JR, Woolacott N, Sculpher M. Alitretinoin for severe chronic hand eczema. A nice single technology appraisal. *PharmacoEcon Ital Res Artic* 2011; 13(1):9-20
- Shi VY, Sivamani RK, Maibach H. Alitretinoin for the treatment of chronic hand eczema: Clinical rationale. *Clin Invest* 2014; 4(8):763-773
- Brak znamion przeglądu systematycznego - monografia opisująca zastosowanie alitretynoiny w leczeniu różnych chorób, nie podano informacji o jakimkolwiek wyszukiwaniu danych źródłowych.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja oceniała użycie alitretynoiny u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk, jednak nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja oceniała użycie alitretynoiny u pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk, jednak nie przedstawiono informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu

### 3.7. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 7 listopada 2017 r.

Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	alitretinoin[all]	762
2	(PUVA[all] OR (psoralen[all] AND UV-A))	4487
3	acitretin[all]	1473
4	azathioprine[all]	21441
5	(oral[all] AND (corticosteroids[all] OR steroids[all] OR prednisone[all] OR prednisolone[all]))	63596
6	cyclosporine[all]	48904
7	methotrexate[all]	49052
8	chronic[all]	1183766
9	(dermatitis[all] OR eczema[all])	116026
10	hand[all] OR hands[all] OR palms[all] OR palmar[all] OR palmoplantar[all]	467365
11	(#8 AND #9 AND #10)	841
12	severe[all] AND CHE	400
13	palmoplantar[all] AND eczema[all]	106
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	175350
15	(#11 OR #12 OR #13)	1288
16	(#14 AND #15)	179

Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('alitretinoin'/exp OR alitretinoin) AND [embase]/lim	2148
2	(puva OR (psoralen AND 'uv a')) AND [embase]/lim	9939
3	acitretin AND [embase]/lim	1891
4	azathioprine AND [embase]/lim	82494
5	oral AND (corticosteroids OR steroids OR prednisone OR prednisolone) AND [embase]/lim	108820

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
6	cyclosporine AND [embase]/lim	37619
7	methotrexate AND [embase]/lim	153283
8	chronic AND [embase]/lim	1330337
9	(dermatitis OR eczema) AND [embase]/lim	115621
10	(hand OR hands OR palms OR palmar OR palmoplantar) AND [embase]/lim	469867
11	#8 AND #9 AND #10	1337
12	severe AND che AND [embase]/lim	838
13	palmoplantar AND eczema AND [embase]/lim	234
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	331986
15	#11 OR #12 OR #13	2279
16	#14 AND #15	449

Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

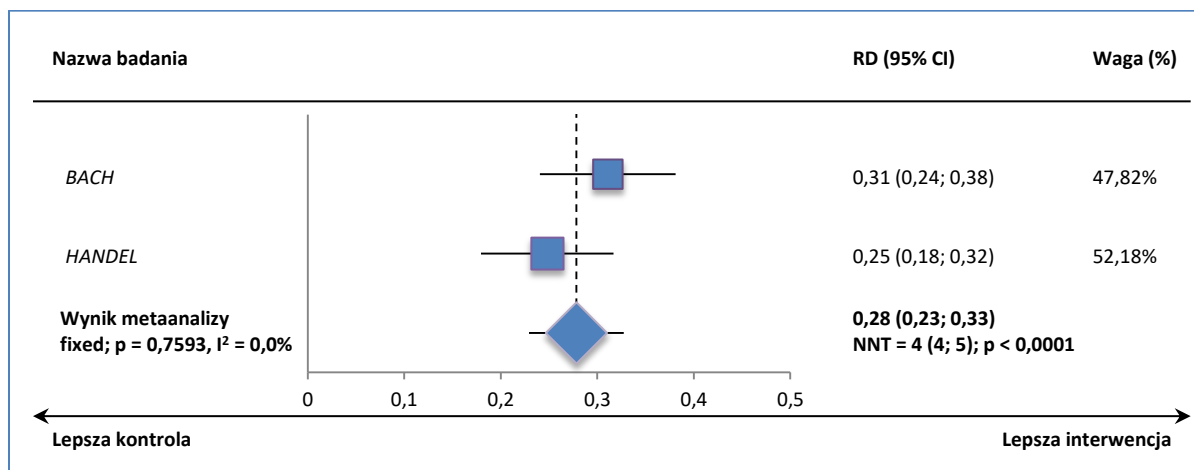
Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	alitretinoin in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments	42
2	PUVA or (psoralen and UV-A) in Trials	458
3	acitretin in Trials	118
4	azathioprine in Trials	2616
5	oral and (corticosteroids or steroids or prednisone or prednisolone) in Trials	5480
6	cyclosporine in Trials	4492
7	methotrexate in Trials	7743
8	chronic in Trials	85220
9	dermatitis or eczema in Trials	6461
10	hand or hands or palms or palmar or palmoplantar in Trials	19988
11	#8 and #9 and #10 in Trials	102
12	severe CHE in Trials	27
13	palmoplantar eczema in Trials	11
14	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 in Trials	18432

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
15	#11 or #12 or #13 in Trials	127
16	#14 and #15 in Trials	31
17	#1 or #16	67

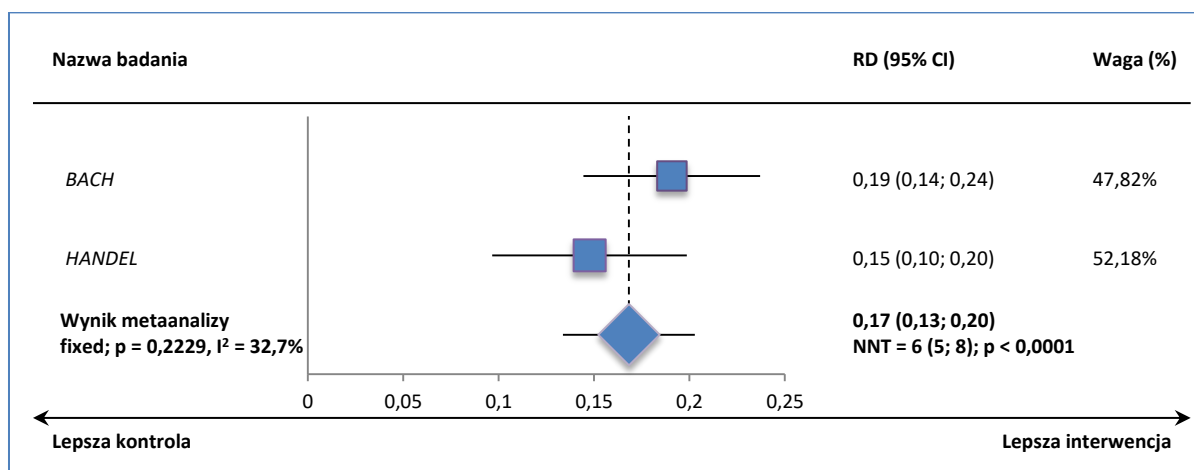
### 3.8. Dodatkowe wyniki metaanaliz różnicy ryzyka

#### 3.8.1. Ocena zmian chorobowych wg skali PGA

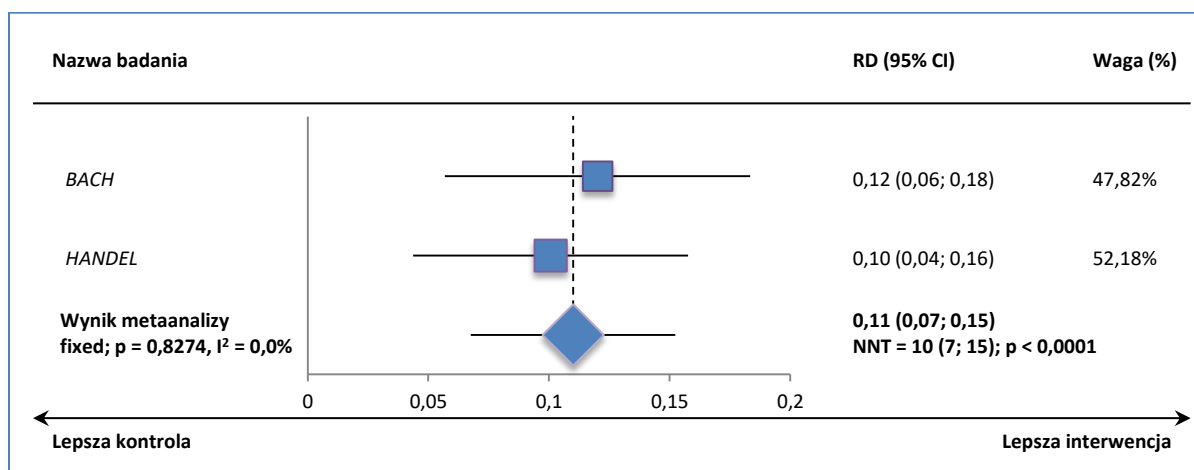
Wykres 28. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



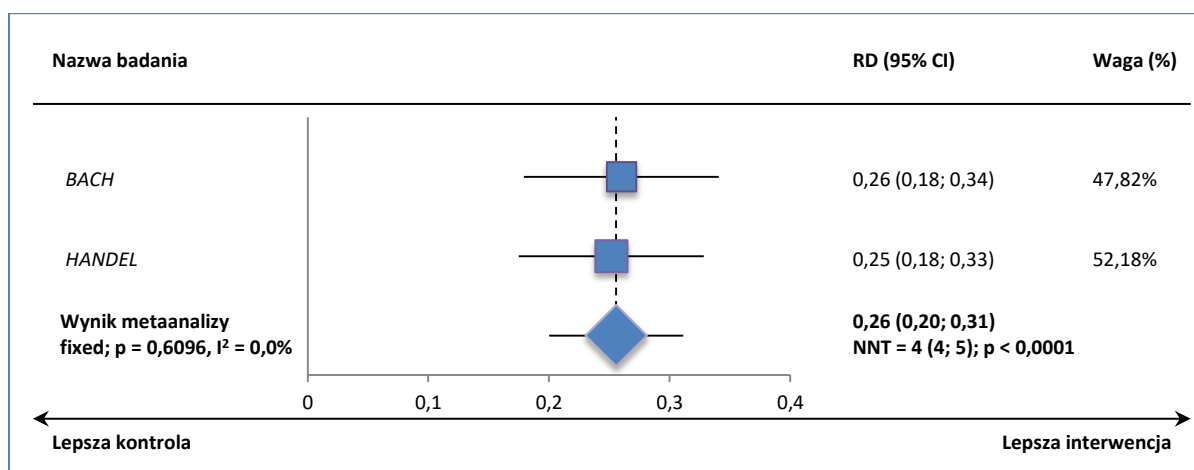
Wykres 29. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



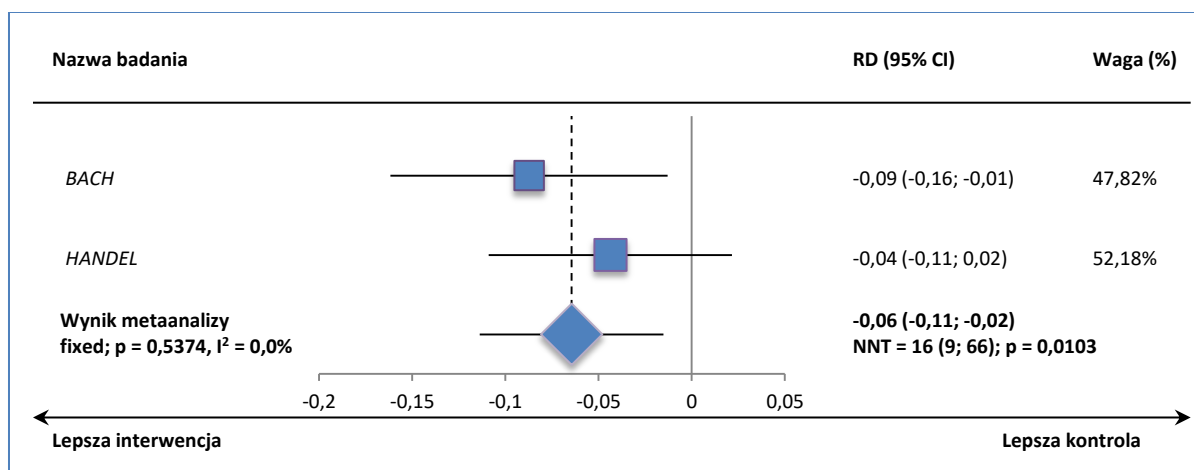
Wykres 30. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



Wykres 31. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian lub zmian łagodnych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

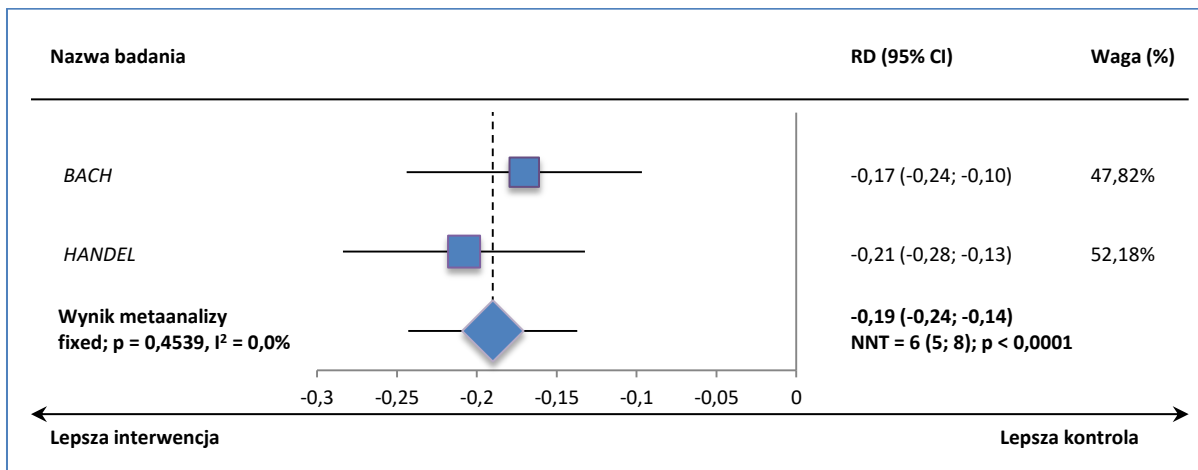


Wykres 32. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia umiarkowanych zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



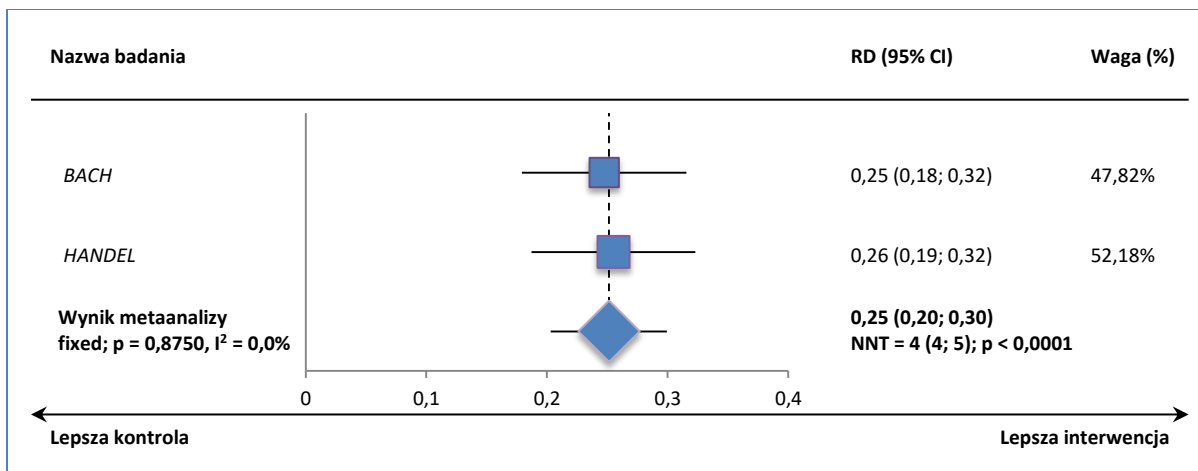


Wykres 33. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

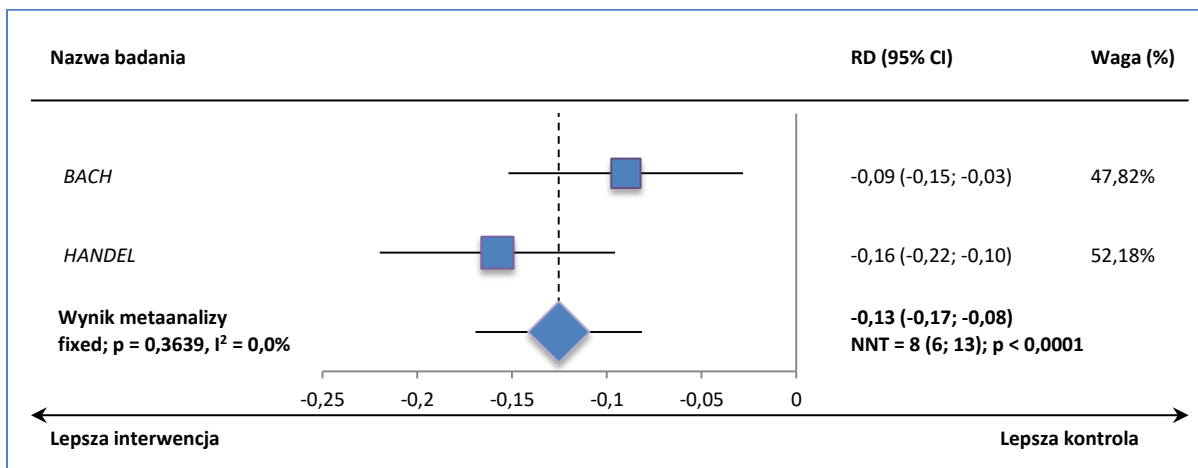


### 3.8.2. Ocena zmian chorobowych wg skali PaGA

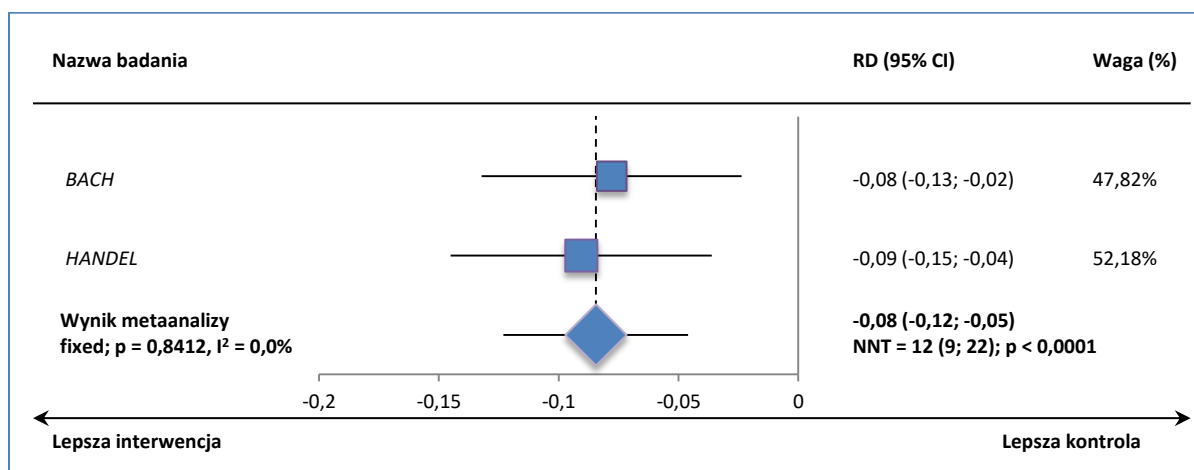
Wykres 34. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



Wykres 35. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania braku zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.

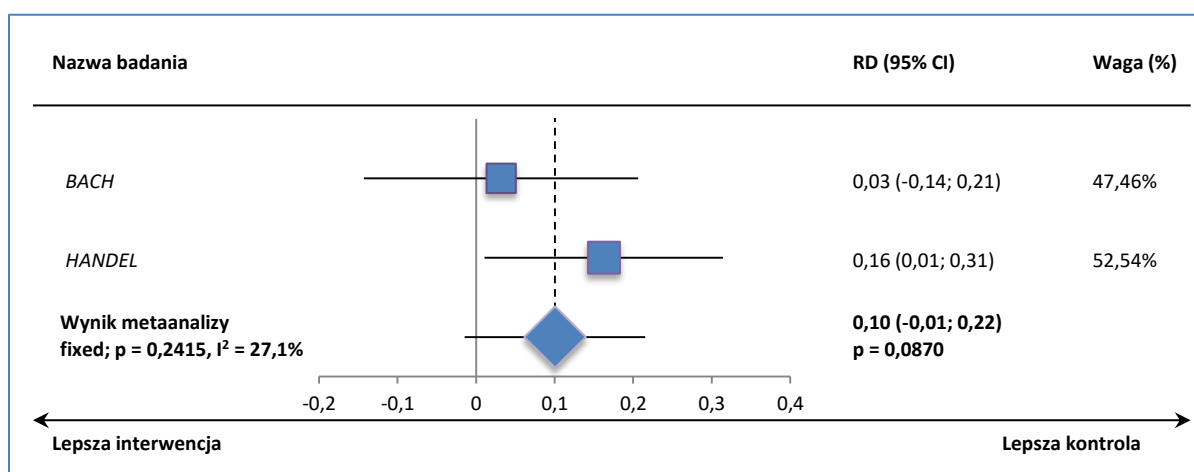


Wykres 36. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania pogorszenia zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



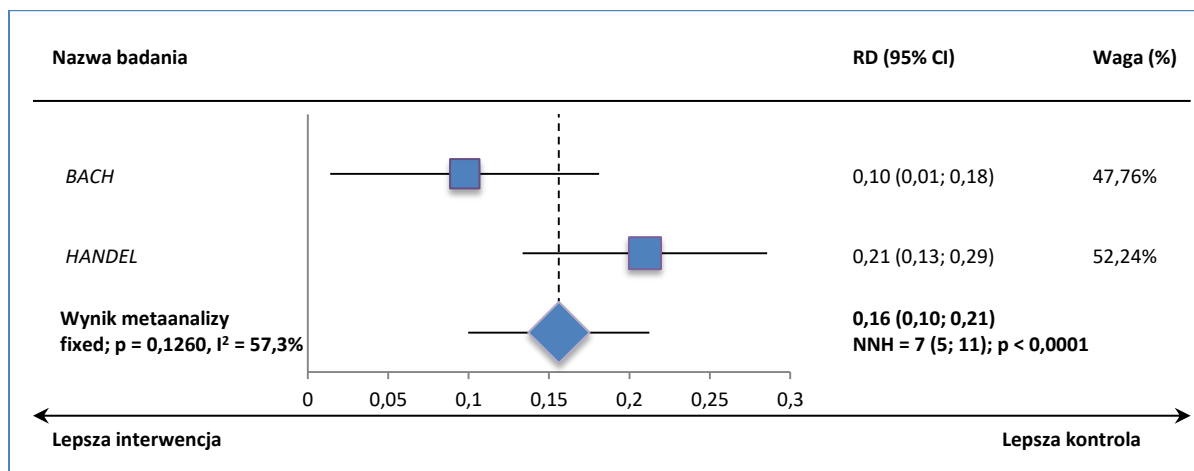
### 3.8.1. Częstość nawrotów

Wykres 37. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia nawrotów objawów; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



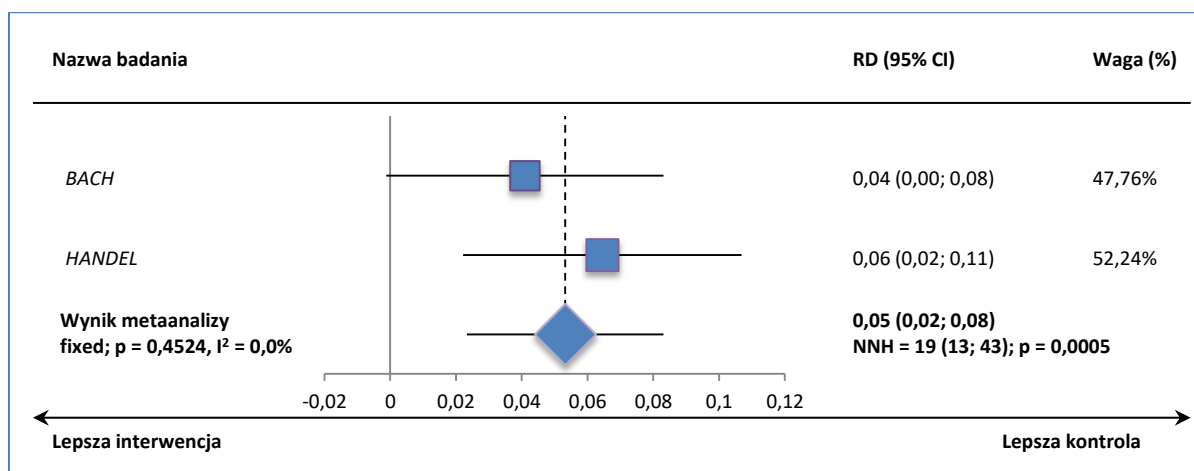
### 3.8.2. Jakiegokolwiek AEs

Wykres 38. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek AEs; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



### 3.8.1. AEs prowadzące do przerwania leczenia

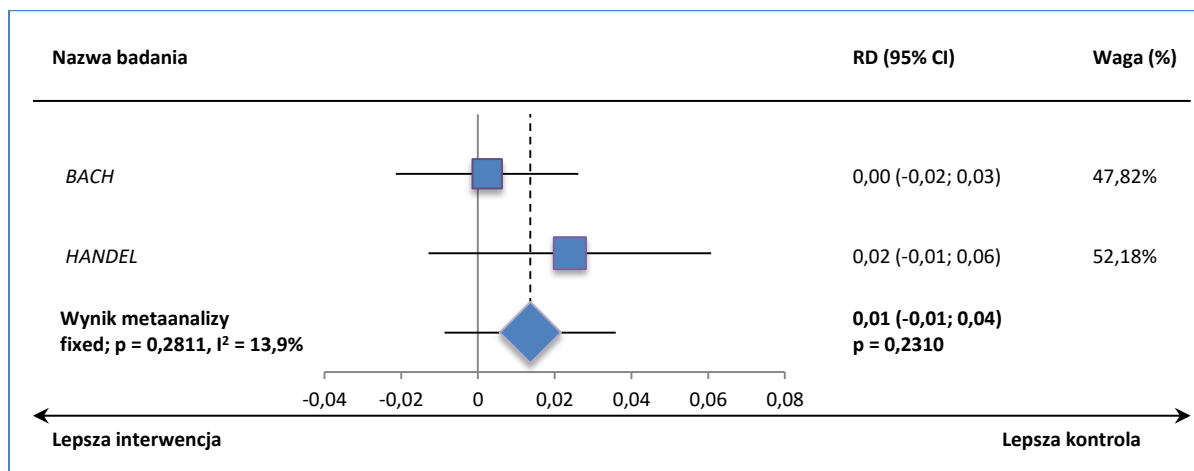
Wykres 39. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.





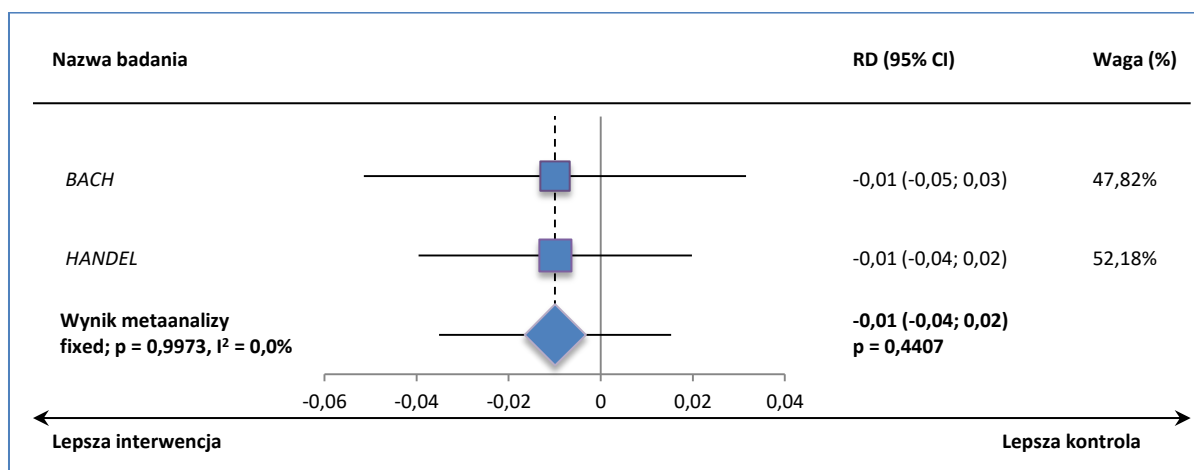
### 3.8.4. Zakażenia górnych dróg oddechowych

Wykres 42. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



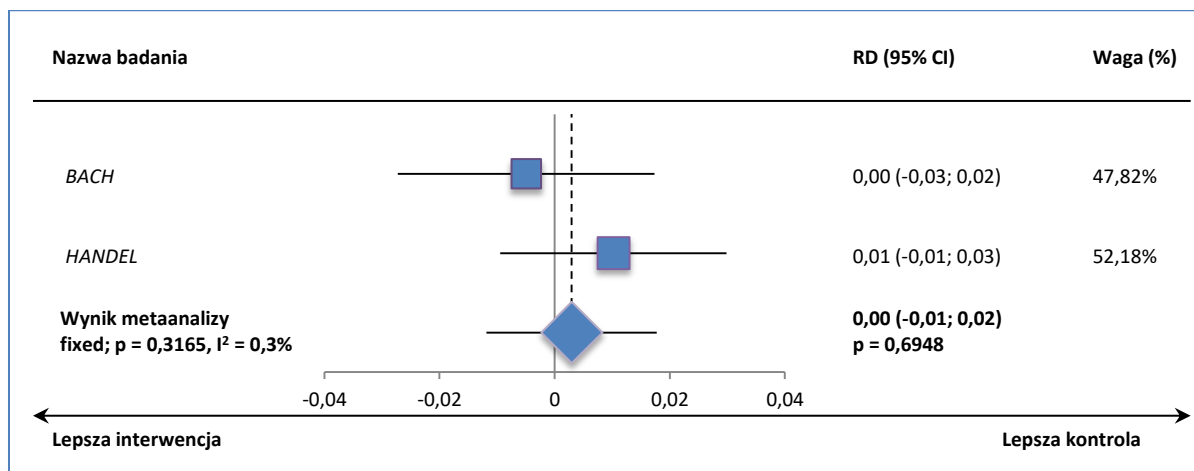
### 3.8.5. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Wykres 43. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



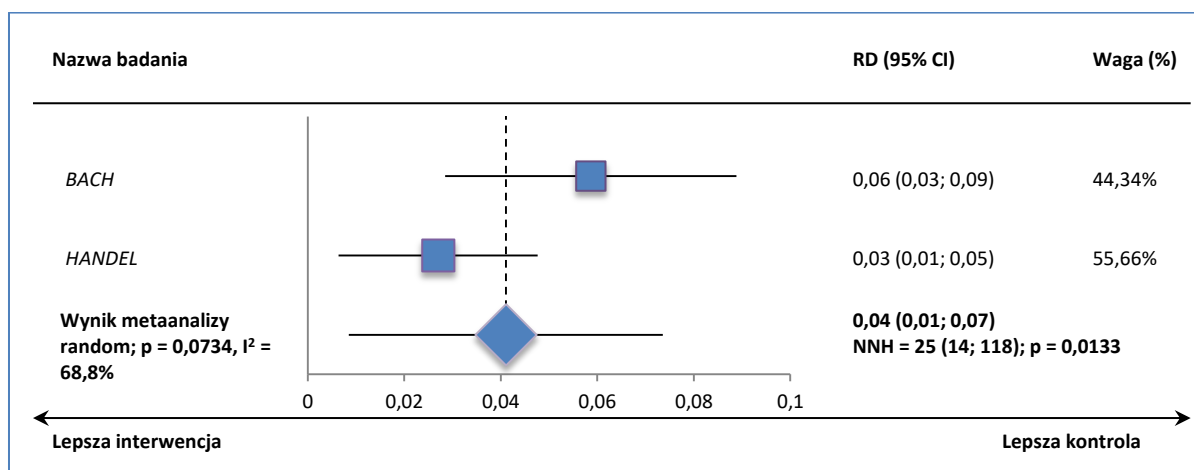
### 3.8.6. Grypa

Wykres 44. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia grypy; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



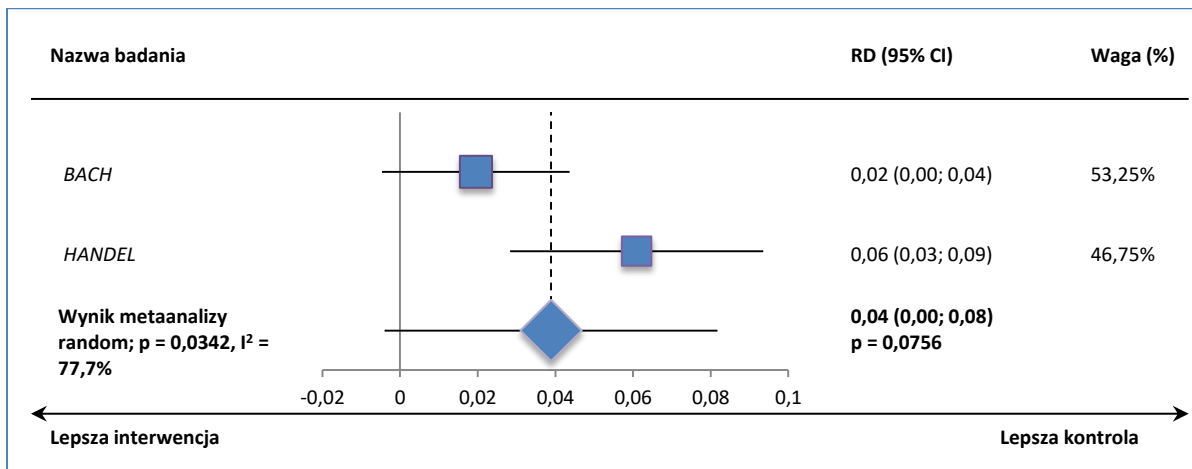
### 3.8.7. Rumień

Wykres 45. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia rumienia; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



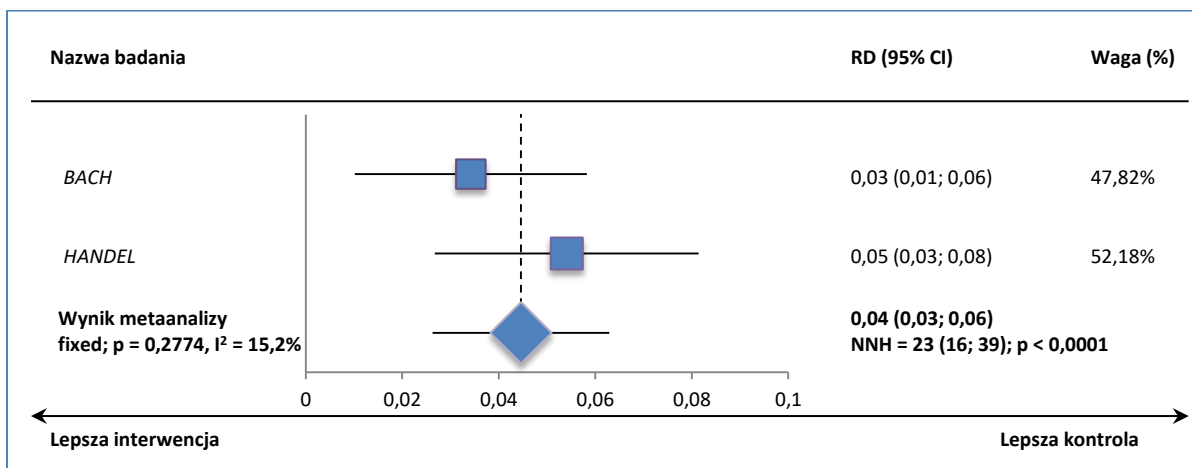
**3.8.8. Nudności**

Wykres 46. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia nudności; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



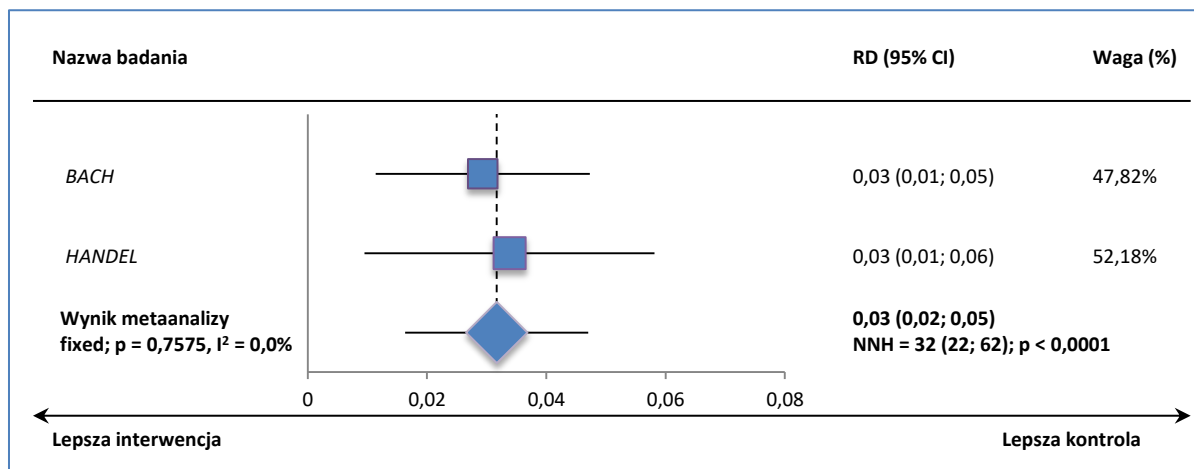
**3.8.9. Zaczerwienienie**

Wykres 47. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia nudności; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.



3.8.10. **Zwiększony poziom trójglicerydów we krwi**

Wykres 48. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia zwiększonej stężenia trójglicerydów we krwi; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.





### 3.9. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

#### 3.9.1. BACH

Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania BACH.

BACH (publikacja Ruzicka 2008; NCT00124475)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	111 (Europa i Kanada)
Okres obserwacji	48 tygodni: 24 tygodnie stosowania interwencji + 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa, + 24 tygodnie obserwacji pod kątem nawrotu choroby
Oszacowanie wielkości próby	Przy założeniu odsetka odpowiedzi rzędu 40% w grupie alitretynoiny 30 mg, 30% w grupie alitretynoiny 10 mg i 15% w grupie placebo, oszacowano wielkość próby na 775 pacjentów poddanych randomizacji w stosunku 2:2:1 do powyższych grup (310 w grupach leku i 155 dla placebo). Założono, że hipotezę zerową o braku różnicy względem placebo, można będzie odrzucić z 90% mocą testu dwustronnego, z uwzględnieniem 2,5% korekty Bonferroniego. Zakładając 25% utratę chorych, zaplanowano włączyć 1032 chorych.
Analiza statystyczna	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) leku nad placebo w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ocena 'clear' lub 'almost clear' wg PGA)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi</li> <li>• odpowiedź częściowa (ocena 'clear', 'almost clear' lub 'mild' wg PGA)</li> <li>• poprawa wg PGA, mTLSS</li> <li>• nawrót choroby, definiowany jako wynik mTLSS <math>\geq</math> 75% wartości wyjściowej</li> <li>• stopień zaawansowania choroby</li> <li>• ocena bezpieczeństwa, w trakcie leczenia i do 4 tygodni po jego zakończeniu</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

- alitretynoina 30 mg
- alitretynoina 10 mg
- placebo

Leki i placebo podawano doustnie, raz dziennie, po śniadaniu, przez 24 tygodnie. Modyfikacja dawki była zabroniona. W przypadku AEs dozwolono chwilowe wstrzymanie leczenia. Chorzy, którzy w ocenie PGA uzyskali całkowitą lub prawie całkowitą poprawę ('clear' lub 'almost clear') do 12 tygodnia, kończyli leczenie po tym okresie. Pozostali chorzy otrzymywali leki do 24 tygodnia. Chorzy odpowiadający na terapię byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie pod kątem oceny nawrotu choroby, w tym okresie zabronione było stosowanie aktywnych leków przeciwko CHE.

**Dodatkowe leczenie:** krem emolientowy (ze wskazaniem do częstego stosowania).

**Leki zabronione podczas terapii:** miejscowe i ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub inne retinoidy, jakiegokolwiek

**BACH (publikacja Ruzicka 2008; NCT00124475)**

inne systemowe lub miejscowe leczenie przeciw wypryskom, fototerapia (UVB, PUVA, promienie X), leki immunosupresyjne lub cytostaticzne, suplementy witaminy A, tetracykliny, itrakonazol, ketokonazol, klarytromycyna, erytromycyna.

Populacja							
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki przewlekły wyprysk rąk (<i>severe CHE</i>, wg skali PGA), utrzymujący się <math>\geq 6</math> miesięcy, oporny na standardową terapię</li> <li>Kryteria oporności na leczenie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie miejscowymi kortykosteroidami <math>\geq 8</math> tygodni w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania, z brakiem odpowiedzi lub odpowiedzią przemijającą; 8 tygodni leczenia obejmowało 4 tygodnie terapii najsilniejszymi kortykosteroidami miejscowymi (np. propionian klobetazolu)</li> <li>stosowanie standardowych środków pielęgnujących skórę, w tym emolientów i środków ochronnych, bez istotnej poprawy</li> <li>unikanie czynników drażniących i alergenów (jeśli zidentyfikowane), bez istotnej poprawy</li> <li>wykluczone inne stany chorobowe, które mogą przypominać CHE</li> </ul> </li> <li>wiek 18-75 lat</li> <li>wykluczenie alternatywnych rozpoznań (zakaźne dermatozy, łuszczyca i aktywne zapalenie kontaktowe skóry)</li> <li>wykonanie naskórkowego testu płatkowego (ang. patch test) w okresie 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować <math>\geq 2</math> różne metody antykoncepcji na miesiąc przed, w trakcie i miesiąc po interwencji stosowanej w badaniu, kobiety musiały również raz w miesiącu wykonywać test ciążyowy</li> </ul>						
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczyca, atopowe zapalenie skóry leczone lekami na receptę</li> <li>aktywna bakteryjna, grzybicza lub wirusowa infekcja rąk</li> <li>alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk przy braku możliwości unikania alergenu</li> <li>inne choroby skóry, które mogą mieć wpływ na prowadzenie badania lub jego wyniki</li> <li>ALT i/lub AST <math>&gt; 250\%</math> GGN</li> <li>trójglicerydy <math>&gt; 200\%</math> GGN</li> <li>cholesterol lub LDL <math>&gt; 200\%</math> GGN</li> <li>hemoglobina <math>&lt; DGN</math></li> <li>wynik skali CES-D (<i>Centre for Epidemiological Studies Depression scale</i>) <math>\geq 20</math></li> <li>poważne zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie</li> <li>stosowanie innego leku będącego w fazie badań w okresie 2 poprzednich miesięcy</li> <li>fototerapia UVB, PUVA lub radioterapia promieniami X, kortykosteroidy systemowe, retinoidy lub immunosupresanty w okresie poprzednich 4 tygodni</li> <li>leki wykazujące interakcje (drug-drug interactions), tj. azole systemowe, erytromycyna lub klarytromycyna, simwastatyna lub dziurawiec, w okresie poprzednich 2 tygodni</li> <li>stosowanie retinoidów (doustnie lub miejscowo do rąk) lub suplementy witaminowe zawierające <math>&gt; 2000</math> IU witaminy A</li> <li>znana nadwrażliwość na retinoidy lub jakikolwiek składnik badanego leku lub rozpoznany niedobór odporności</li> </ul>					
Charakterystyka populacji		N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni wynik mTLSS (SD)	Średnia stopnia zaawansowania choroby (SD)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)
alitretynoina 30 mg	409	48 (13)	223 (55%)	14,9 (2,6)	48 (20)	408 (99%)	4,4 (2,1; 12)

**BACH (publikacja Ruzicka 2008; NCT00124475)**

<b>alitretynoina 10 mg</b>	418	47 (13)	238 (57%)	15,0 (2,6)	47 (20)	418 (100%)	5,2 (1,9; 11)
<b>placebo</b>	205	48 (12)	121 (59%)	15,0 (2,4)	51 (22)	205 (100%)	4,9 (2,3; 12)

<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach włączonej populacji pomiędzy grupami						
	<b>Liczba chorych:</b>	Skryning	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Ukończenie leczenia	Wycofanie	Ocena nawrotu choroby	Analiza bezpieczeństwa
<b>alitretynoina 30 mg</b>			409	303 (74,1%)	106 (25,9%)	195 (47,7%)	409
<b>alitretynoina 10 mg</b>			418	319 (76,3%)	99 (23,7%)	115 (27,5%)	418
<b>placebo</b>			205	137 (66,8%)	68 (33,2%)	34 (16,6%)	204
<b>łącznie</b>	1292		1032	759 (73,5%)	273 (26,5%)	344 (33,3%)	1031

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna (alitretynoina 30 mg vs alitretynoina 10 mg vs placebo)**

- Odpowiedź na leczenie: 195/409 (47,7%) p < 0,001 vs placebo, 115/418 (27,5%) p = 0,004 vs placebo, 34/205 (16,6%)
- Całkowite ustąpienie objawów ('clear') wg PGA: 90/409 (22,0%) vs 39/418 (9,3%) vs 6/205 (2,9%)
- Czas do uzyskania odpowiedzi: istotnie krótszy w grupach alitretynoina 30 mg vs 10 mg, p < 0,001
- Mediana % redukcji wyniku mTLSS: 75% p < 0,001 vs placebo, 56% p < 0,001 vs placebo, 39%
- Mediana % redukcji stopnia nasilenia choroby: 75% p < 0,001 vs placebo, 50% p < 0,02 vs placebo, 33%
- Częściowa odpowiedź: 254 (62,1%) p < 0,001 vs placebo, 207 (49,5%) p < 0,01 vs placebo, 74 (36,1%)
- Mediana czasu do nawrotu choroby [miesiące]: 5,5 vs 6,2 vs 5,4, przy braku leczenia

**Bezpieczeństwo (alitretynoina 30 mg vs alitretynoina 10 mg vs placebo)**

- leczenie dobrze tolerowane, AEs zależne od dawki, tj. ból głowy, zdarzenia śluzówkowo-skórne, hiperlipidemia i zmniejszenie stężenia fT4 i TSH
- najczęstsze AE: ból głowy:
- poważny (severe) ból głowy: 5% vs
- wycofanie z badania z powodu bólu głowy (najczęstsza przyczyna): 17 (4%) vs 6 (1%) vs 1 (1%)
- ciężkie (serious) AEs związane z leczeniem: 1% w każdej z grup
- zgon: n = 1, w wyniku zawału mięśnia sercowego nie związanego z leczeniem odnotowano w grupie alitretynoiny 10 mg
- nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych były ograniczone do typowych dla stosowania retinoidów lub agonistów RXR (rexinoid)
- nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych, najczęstsze: wzrost poziomu cholesterolu i trójglicerydów

**Uwagi**

- autorzy zgłosili konflikt interesów
- randomizacja: kody randomizacji generowane komputerowo (dostarczone przez sponsora badania), randomizacja na podstawie ośrodka, w blokach po 5 bez stratyfikacji, w stosunku 2:2:1 (310 w obu grupach z lekiem i 155 w grupie placebo)
- zaślepienie: podwójne, leki zapakowane i oznaczone kodami randomizacyjnymi, poszczególne produkty (placebo, lek) były nie do rozróżnienia; badacze przydzielali kolejno ponumerowane paczki leków pacjentom na podstawie kolejności włączenia
- włączenie do badania: 27 październik 2004 do 28 kwiecień 2006

**BACH (publikacja Ruzicka 2008; NCT00124475)**

- ocena skuteczności w populacji ITT (wszyscy chorzy poddani randomizacji, w przypadku brakujących danych stosowano metodę LOCF)
- ocena bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali interwencję lub placebo; ocena w trakcie terapii i do 4 tygodni po jej zakończeniu

**3.9.2. HANDEL**

Tabela 99. Charakterystyka (critical appraisal) badania HANDEL.

HANDEL (publikacja Fowler 2014; NCT00817063)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnie zaślepione, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
<b>Zaślepienie</b>	podwójne
<b>Skala Jadad</b>	4 (R2; B2; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	70 (USA)
<b>Okres obserwacji</b>	72 tygodnie: 24 tygodnie stosowania interwencji + 48 tygodni obserwacji po zakończeniu terapii
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Oszacowano, że do odrzucenia hipotezy zerowej o braku różnic pomiędzy alitretynoiną a placebo, z 90% mocą testu dwustronnego $\chi^2$ i błędem pierwszego rodzaju $\alpha = 0,05$ , potrzeba włączyć 146 pacjentów poddanych randomizacji w stosunku 1:1. Przy założeniu 25% odsetka utraty chorych, wielkość populacji oszacowano na 196 chorych. Dodatkowi chorzy byli włączani celem oceny bezpieczeństwa.
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) leku nad placebo w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ocena 'clear' lub 'almost clear' wg PGA)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena ogólna wg pacjenta – PaGA</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi – TTR</li> <li>• poprawa wg mTLSS</li> <li>• stopień zaawansowania choroby na koniec leczenia</li> <li>• czas trwania odpowiedzi – DoR</li> <li>• czas do wystąpienia nawrotu</li> <li>• ocena nasilenia choroby na początku i końcu badania</li> <li>• jakość życia – kwestionariusz Skindex-29</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

- alitretynoina 30 mg
- placebo

Leki podawano raz dziennie przez  $\leq 24$  tygodnie. Chorzy z ciężką postacią choroby po 12 tygodniach leczenia byli wykluczani z badania. Skuteczność oceniana co 4 tygodnie w trakcie leczenia i w 4 tygodnie po jego zakończeniu.

**Dodatkowe leczenie:** nie sprecyzowano.

**HANDEL** (publikacja Fowler 2014; NCT00817063)

**Leki zabronione podczas terapii:** nie sprecyzowano.

Populacja																										
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężki przewlekły wyprysk rąk (<i>severe CHE</i>, wg skali PGA), utrzymujący się <math>\geq 6</math> miesięcy, oporny na wcześniejszą miejscową terapię steroidami, z niezadowolającymi wynikami leczenia w wywiadzie</li> <li>wiek 18-75 lat</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji lub powstrzymać się od stosunków seksualnych</li> <li>dodatkowo, podczas 16-tygodniowej fazy wstępnej (<i>run-in</i>) po <math>\geq 2</math> tygodniach leczenia bardzo silnym miejscowym kortykosteroidem lub w jakimkolwiek późniejszym okresie fazy wstępnej w trakcie otrzymywania najsilniejszego miejscowego kortykosteroidu, zaawansowanie choroby musiało zostać ocenione jako ciężkie zgodnie ze skalą PGA</li> </ul>																									
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>właściwa kontrola objawów za pomocą standardowego miejscowego leczenia kortykosteroidami lub terapią niemedyczną, z ich nawrotem po zaprzestaniu tego leczenia</li> <li>znany lub klinicznie istotny alergiczny wyprysk kontaktowy i niepowodzenie racjonalnych prób unikania alergenów</li> <li>zmiany łuszczycowe, atopowe zapalenie skóry wymagające leczenia, ostre epizody wyprysku potnicowego (<i>pomphylx/dyshydrosis</i>) lub kontaktowego zapalenia skóry czy aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zakażenie rąk</li> <li>choroby metaboliczne kości, choroby dotyczące kości oraz choroby stosujące leki mogące mieć wpływ na układ kostny</li> <li>poważne aktywne zaburzenie psychiczne i/lub wynik <math>\geq 1</math> w pytaniu 9. lub ogólna punktacja <math>\geq 15</math> w skali PHQ-9</li> <li>utrata słuchu lub zaburzenia otologiczne lub równowagi w wywiadzie, uznane za istotne medycznie</li> </ul>																									
<b>Charakterystyka populacji</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Średni wiek (SD) [lata]</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Średni wynik mTLSS (SD)</th> <th>Średni stopień zaawansowania choroby (SD)</th> <th>Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>alitretynoina 30 mg</b></td> <td>298</td> <td>47,1 (12,6)</td> <td>165 (55,4%)</td> <td>14,3 (2,61)</td> <td>41,42 (21,345)</td> <td>298 (100%)</td> </tr> <tr> <td><b>placebo</b></td> <td>298</td> <td>47,5 (13,0)</td> <td>149 (50,0%)</td> <td>14,7 (2,67)</td> <td>40,43 (19,797)</td> <td>298 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni wynik mTLSS (SD)	Średni stopień zaawansowania choroby (SD)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)	<b>alitretynoina 30 mg</b>	298	47,1 (12,6)	165 (55,4%)	14,3 (2,61)	41,42 (21,345)	298 (100%)	<b>placebo</b>	298	47,5 (13,0)	149 (50,0%)	14,7 (2,67)	40,43 (19,797)	298 (100%)					
N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni wynik mTLSS (SD)	Średni stopień zaawansowania choroby (SD)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)																					
<b>alitretynoina 30 mg</b>	298	47,1 (12,6)	165 (55,4%)	14,3 (2,61)	41,42 (21,345)	298 (100%)																				
<b>placebo</b>	298	47,5 (13,0)	149 (50,0%)	14,7 (2,67)	40,43 (19,797)	298 (100%)																				
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach włączonej populacji pomiędzy grupami																									
<b>Liczba chorych:</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Skryning</th> <th>Chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku (ITT)</th> <th>Ukończenie leczenia</th> <th>Wycofanie</th> <th>Ocena nawrotu choroby</th> <th>Analiza bezpieczeństwa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>alitretynoina 30 mg</b></td> <td>298</td> <td>161 (54%)</td> <td>137 (46%)</td> <td>118 (39,5%)</td> <td>296 (99%)</td> </tr> <tr> <td><b>placebo</b></td> <td>298</td> <td>128 (43%)</td> <td>170 (57%)</td> <td>44 (14,8%)</td> <td>298 (100%)</td> </tr> <tr> <td><b>łącznie</b></td> <td>942</td> <td>596</td> <td>289 (48,5%)</td> <td>307 (51,5%)</td> <td>162 (27,2%)</td> <td>594 (99,7%)</td> </tr> </tbody> </table>	Skryning	Chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku (ITT)	Ukończenie leczenia	Wycofanie	Ocena nawrotu choroby	Analiza bezpieczeństwa	<b>alitretynoina 30 mg</b>	298	161 (54%)	137 (46%)	118 (39,5%)	296 (99%)	<b>placebo</b>	298	128 (43%)	170 (57%)	44 (14,8%)	298 (100%)	<b>łącznie</b>	942	596	289 (48,5%)	307 (51,5%)	162 (27,2%)	594 (99,7%)
Skryning	Chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku (ITT)	Ukończenie leczenia	Wycofanie	Ocena nawrotu choroby	Analiza bezpieczeństwa																					
<b>alitretynoina 30 mg</b>	298	161 (54%)	137 (46%)	118 (39,5%)	296 (99%)																					
<b>placebo</b>	298	128 (43%)	170 (57%)	44 (14,8%)	298 (100%)																					
<b>łącznie</b>	942	596	289 (48,5%)	307 (51,5%)	162 (27,2%)	594 (99,7%)																				

**HANDEL (publikacja Fowler 2014; NCT00817063)**

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna (alitretynoina 30 mg vs placebo, N = 298 vs N = 298)**

- odpowiedź na leczenie: 40% vs 15%; OR = 3,78; p < 0,001
- średnia % zmiana mTLSS (SD): -53,99 (40,16) vs -29,86 (37,83) , MD = -24,13 (95% CI: -30,40; -17,85), p < 0,001
- mediana DoR (95% CI) [tygodnie]: 8,3 (8,1; 8,9) vs 16,9 (6,0; 28,7), p = 0,047
- mediana czasu do nawrotu choroby (95% CI) [tygodnie]: 83,0 (48,3; 83,0) vs NO (NO; NO), p = 0,068
- mediana TTR [dni] w populacji chorych z odpowiedzią: 142,0 vs 184,0; p < 0,001
- odpowiedź „cleared” lub „almost cleared” wg PaGA, n (%) 117 (39,3%) vs 41 (13,8%)
- średnia % zmiana stopnia nasilenia choroby (SD): -46,56 (53,746) vs -24,20 (48,214) ; MD = -22,36 (95% CI: -31,00; -13,73), p < 0,001

**Bezpieczeństwo (alitretynoina 30 mg vs placebo, N = 296 vs N = 298)**

- dobra tolerancja leczenia
- TEAEs: 73% vs 52%, większość AEs łagodna lub umiarkowana, a najczęstszym AE był ból głowy
- TRAEs: 46% vs 16%; najczęstsze: ból głowy (25% vs 5%), nagłe zaczerwienienie skóry, nudności, podwyższone stężenie trójglicerydów (wszystkie < 3%)
- AEs zagrażające życiu: n = 4
- SAEs: n = 21
- zgony w trakcie badania: n = 5: 2 w trakcie leczenia (po jednym w każdej z grup) i 3 w okresie obserwacji (w grupie placebo); grupa alitretynoiny: w wyniku samobójstwa (chory na depresję, zataił dane medyczne); pozostałe przyczyny zgonów: wypadek w domu, chłoniak niezłośliwy, przyczyny naturalne, zabójstwo

**Uwagi**

- randomizacja centralna w stosunku 1:1 za pomocą systemu IVRS
- zaślepienie: podwójne
- zaślepienie stosowanej interwencji utrzymywane względem: badaczy, personelu medycznego i statystyków związanych z badaniem, pacjentów
- autorzy zgłosili konflikt interesów
- ocena skuteczności w populacji ITT – chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

**3.9.3. Ruzicka 2004**

Tabela 100. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ruzicka 2004.

Ruzicka 2004	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
<b>Zaślepienie</b>	podwójne
<b>Skala Jadad</b>	5 (R2; B2; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	43 (Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Holandia, Węgry, Polska, Szwajcaria i Wielka Brytania)
<b>Okres obserwa-</b>	24 tygodnie: 12 tygodni stosowania interwencji + 4 tygodnie obserwacji, przedłużone do 12
<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA
<b>Sponsor</b>	Basilea Pharmaceutica Ltd

**Ruzicka 2004**

<b>cji</b>	tygodni u osób wykazujących odpowiedź na leczenie
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Przy założeniu 30% odpowiedzi w grupie badanej i 10% w grupie placebo obliczono, że wielkość próby 62 pacjentów zapewni odrzucenie hipotezy zerowej o braku różnic względem placebo z mocą 80% ( $\alpha = 0,05$ ). Przyjmując utratę pacjentów na poziomie 10% zaplanowano włączyć do każdej z 4 grup po 70 pacjentów, co daje łącznie 280 uczestników.
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) leku nad placebo w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ocena 'clear' lub 'almost clear' wg PGA)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena ogólna wg pacjenta – PaGA</li> <li>• poprawa wg mTLSS</li> <li>• stopień zaawansowania choroby</li> <li>• jakość życia na podstawie kwestionariusza <i>Dermatology Quality Life Index</i></li> </ul>

**Interwencja i komparatory**

- alitretynoina 10 mg
- alitretynoina 20 mg
- alitretynoina 40 mg
- placebo

Leki i placebo podawano doustnie, raz dziennie po śniadaniu przez 12 tygodni. Zmniejszenie dawki nie było dozwolone. Pacjenci odpowiadający na leczenie byli obserwowani przez kolejne 3 miesiące pod kątem nawrotu choroby zdefiniowanego jako potrzeba stosowania miejscowych kortykosteroidów (TCS) lub innego leczenia przeciwypryskowego.

**Dodatkowe leczenie:** maść emolientowa Bepanthol (ze wskazaniem do stosowania tak często jak potrzeba).

**Leki zabronione podczas terapii:** miejscowe i ogólnoustrojowe kortykosteroidy, inne retinoidy, jakakolwiek inna miejscowa lub ogólnoustrojowa terapia egzemy, fototerapia (UV-B, PUVA, promienie-X), leki immunosupresyjne lub cytostatyczne, suplementy witaminy A, tetracykliny, itraconazol, klarytromycyna, ketokonazol stosowany ogólnoustrojowo, erytromycyna

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężki lub umiarkowany przewlekły wyprysk rąk trwający (<i>severe or moderate CHE</i>, wg skali PGA) <math>\geq 3</math> miesiące, oporny na standardową terapię, co definiowano jako brak odpowiedzi lub odpowiedź przejściowa na co najmniej 4 tygodnie leczenia miejscowymi kortykosteroidami lub nietolerancja takiej terapii</li> <li>• wiek 18-70 lat</li> <li>• do badania włączano pacjentów ze wszystkimi rodzajami wyprysku rąk, w tym hiperkeratotycznym, potnicowym lub zapaleniem koniuszków palca; zajęcie stóp nie było oceniane i wymagane</li> <li>• wymagano wykluczenia innych diagnoz, w tym zakaźnych dermatoz lub łuszczycy dłoni</li> <li>• włączano mężczyzn lub kobiety po menopauzie bądź poddane chirurgicznemu zabiegowi sterylizacji</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne atopowe zapalenie skóry lub pewna łuszczyca nie ograniczona do rąk, wymagająca leczenia w momencie włączania do badania</li> <li>• nieprawidłowości w czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT i/lub AST <math>&gt; 150\%</math> GGN</li> <li>○ trójglicerydemia (<math>&gt; 250\%</math> GGN)</li> <li>○ cholesterolemia (<math>&gt; 150\%</math> GGN)</li> </ul> </li> <li>• choroby psychiczne w wywiadzie</li> </ul>

**Ruzicka 2004**

- aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zakażenie rąk
- istotne klinicznie alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, przy braku możliwości unikania kontaktu z alergenem
- inna choroba skóry, która mogłaby zakłócić prowadzenie badania
- stosowanie leków będących w fazie badań w okresie 2 poprzednich miesięcy
- fototerapia (UVB, PUVA lub radioterapia) lub użycie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, retinoidów lub leków immunosupresyjnych w okresie 4 tygodni przed włączeniem
- stosowanie ogólnoustrojowych: ketokonazolu, itrakonazolu, erytromycyny lub klarytromycyny w okresie 2 wcześniejszych tygodni
- jednoczesne stosowanie retinoidów (miejscowych lub doustnych) lub suplementy witaminowe zawierająca witaminę A (retinol)
- rozpoznana nadwrażliwość na retinoidy lub inny składnik ocenianych leków lub rozpoznany niedobór odporności

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Mediana czasu trwania choroby (zakres) [lata]	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)	Brak odpowiedzi na poprzednie leczenie (%)
alitretynoina 10 mg	80	48,7	56 (70%)	2,80 (0,4-36,8)	28 (35%)	19 (24%)
alitretynoina 20 mg	80	46,7	59 (73,8%)	2,70 (0,3-55,5)	24 (30%)	16 (20%)
alitretynoina 40 mg	81	48,7	64 (79,0%)	3,20 (0,3-37,1)	29 (35,8%)	19 (23%)
placebo	78	48,7	56 (71,8%)	3,85 (0,3-43,7)	27 (34,6%)	13 (17%)

**Wyjściowe różnice między grupami**  
 Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach włączonej populacji pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Skryning	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Ukończenie leczenia	Wycofanie	Ocena nawrotu choroby	Analiza bezpieczeństwa
alitretynoina 10 mg		80	bd.	bd.	bd.	80 (100%)
alitretynoina 20mg		80	bd.	bd.	bd.	80 (100%)
alitretynoina 40 mg		81	bd.	bd.	bd.	81 (100%)
placebo		78	bd.	bd.	bd.	78 (100%)
<b>łącznie</b>	<b>348</b>	<b>319</b>	<b>244 (76%)</b>	<b>75 (24%)</b>	<b>117 (37%)</b>	<b>319 (100%)</b>

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna (alitretynoina 10 mg vs alitretynoina 20 mg vs alitretynoina 40mg vs placebo)**

- odpowiedź na leczenie: 31/80 (39%) vs 32/80 (41%) vs 43/81 (53%) vs 21/78 (27%),
- mediana % zmiany wyniku TLLS (95% CI): -59 (-73; -33) vs -52 (-73; -42) vs -70,5 (-80; -44) vs -25 (-42; -14), p < 0,001 dla każdej z dawek alitretynoiny względem placebo
- ocena 'clear' lub 'almost clear' wg PaGA (%): 20/69 (29%), p < 0,01 względem placebo, vs 25/74 (34%), p < 0,002 względem placebo, vs 32/74 (43%), p < 0,001 względem placebo, vs 9/73 (12%)



**Ruzicka 2004**

**Bezpieczeństwo (alitretynoina 10 mg vs alitretynoina 20 mg vs alitretynoina 40 mg vs placebo)**

- leczenie było dobrze tolerowane;
- AEs zależne od dawki, głównie: ból głowy, nagłe zaczerwienienie skóry, reakcje śluzówkowo-skórne, hiperlipidemia, obniżenie stężenia hemoglobiny, i wolnej tyroksyny
- AEs ogółem: 35% vs 35% vs 53% vs 35%
- poważne (*severe*) AEs: n = 9 (1 vs 3 vs 5 vs 0)
- ciężkie (*serious*) AEs: 2 przypadki, po jednym w grupie alitretynoiny 10 mg i 20 mg – jeden przypadek uznano za prawdopodobnie związany z leczeniem
- główny AEs prowadzący do opuszczenia badania: ból głowy 4 przypadki dla dawki 40mg i po 1 osobie dla pozostałych dawek
- zmiany w wynikach badań laboratoryjnych nie wymagały włączenia dodatkowego leczenia

**Uwagi**

- autorzy zgłosili konflikt interesów
- randomizacja: centralna, bloki randomizacyjne (po 4), bez stratyfikacji, przy użyciu kodów generowanych komputerowo dostarczonych przez sponsora badania
- podwójne zaślepienie: placebo, leki badane oraz ich opakowania były identyczne
- rekrutacja do badania była prowadzona od grudnia 2001 do maja 2002 w 43 poradniach ambulatoryjnych
- w raporcie uwzględniona została tylko grupa Alitretynoiny 10 mg, ponieważ dwie pozostałe dawki nie są zalecane w ChPL

**3.9.4. Bissonnette 2010**

Tabela 101. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Bissonnette 2010.

<b>Bissonnette 2010</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
<b>Zaślepienie</b>	podwójne
<b>Skala Jadad</b>	4 (R1; B2; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe
<b>Okres obserwacji</b>	28 tygodni: 24 tygodnie stosowania interwencji + 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Wielkość próby nie była wcześniej określana. Wszyscy pacjenci z badania <i>BACH</i> , u których wystąpił nawrót choroby byli kwalifikowani do etapu skryningu. Wszystkie analizy były opisowe; brak formalnej hipotezy badawczej.
<b>Analiza statystyczna</b>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) leku nad placebo w uzyskaniu odpowiedzi na powtórne leczenie
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ocena 'clear' lub 'almost clear' wg PGA)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia odpowiedzi</li> <li>• ocena uzyskana w PaGA</li> </ul>
	<p><b>Klasyfikacja AOTMiT</b> IIA</p> <p><b>Sponsor</b> Basilea Pharmaceutica International Ltd.</p>

**Bissonnette 2010**

- poprawa wg mTLLS
- stopień zaawansowania choroby (oceniany jako procent powierzchni dłoni zajęty przez zmiany wypryskowe)

**Interwencja i komparatory**

- alitretynoina 30 mg
- alitretynoina 10 mg
- placebo

Chorzy, którzy wykazywali odpowiedź na alitretynoinę w badaniu *BACH*, byli poddani randomizacji do otrzymania tej samej dawki alitretynoiny lub placebo, w stosunku 2:1. Chorzy, którzy poprzednio wykazywali odpowiedź na placebo otrzymywali ponownie placebo.

Leki i placebo podawano doustnie, raz dziennie z posiłkiem przez 24 tygodnie. Modyfikacja dawki była zabroniona. Chorzy, którzy w ocenie PGA uzyskali całkowitą lub prawie całkowitą poprawę ('clear' lub 'almost clear') do 12 tygodnia, kończyli leczenie po tym okresie. W razie wystąpienia AEs dozwolone było czasowe wstrzymanie leków. Pozostali chorzy otrzymywali leki do 24 tygodnia. Chorzy byli obserwowani pod kątem oceny bezpieczeństwa przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

**Dodatkowe leczenie:** krem emolientowy (z zaleceniem kilkukrotnej aplikacji w ciągu dnia).

**Leki zabronione podczas terapii:** jednoczesne dodatkowe leczenie miejscowe lub ogólnoustrojowe przewlekłego wyprysku rąk

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólne kryteria włączenia jak dla badania <i>BACH</i></li> <li>• uczestnicy badania <i>BACH</i>, wykazujący odpowiedź na leczenie (ocena 'clear' lub 'almost clear' na koniec leczenia wg PGA), u których nastąpił nawrót choroby w ciągu 24 tygodni od zakończenia leczenia</li> <li>• w czasie oceny nawrotu w badaniu <i>BACH</i> zabronione było stosowanie aktywnego leczenia choroby z wyjątkiem łagodnych emolientów</li> <li>• kryteria nawrotu: wynik mTLLS <math>\geq</math> 75% wartości początkowych w badaniu <i>BACH</i></li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować <math>\geq</math> 2 metody antykoncepcji <math>\geq</math> 1 miesiąc przed rozpoczęciem badania, w trakcie badania i <math>\geq</math> 1 miesiąc po jego zakończeniu; protokół badania przewidywał natychmiastowe wykluczenie z badania kobiet, które zaszły w ciążę.</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT i/lub AST &gt; 250% GGN</li> <li>• trójglicerydy &gt; 200% GGN</li> <li>• cholesterol lub jego frakcja LDL &gt; 200% GGN</li> <li>• hemoglobina &lt; DGN</li> <li>• wynik skali CES-D <math>\geq</math> 20</li> <li>• poważne zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie</li> <li>• stosowanie innego leku będącego w fazie badań w okresie 2 poprzednich miesięcy</li> <li>• fototerapia (UVB, PUVA, promienie X), leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, retinoidami, immunosupresantami w ciągu poprzednich 4 tygodni</li> <li>• stosowanie preparatów wchodzących w interakcje lek-lek (np. ogólnoustrojowe azole, erytromycyna, klarytromycyna, simwastatyna, ziele dziurawca) w okresie poprzednich 2 tygodni</li> <li>• równoczesne stosowanie retinoidów (doustnych bądź miejscowo na skórę rąk) lub suplementów zawierających &gt; 2000 IU witaminy A</li> <li>• nadwrażliwość na retinoidy lub jakikolwiek składnik stosowanych leków</li> <li>• immunosupresja</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa kaukaska (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku (%)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)

**Bissonnette 2010**

<b>alitretynoina 30 mg</b>	49	52,0	25 (51,0%)	48 (98,0%)	45 (91,8%)	34 (69,4%)
<b>alitretynoina 10 mg</b>	21	49,0	15 (71,4%)	20 (95,2%)	18 (85,7%)	10 (47,6%)
<b>placebo</b>	47	50,4	24 (51,1%)	47 (100%)	34 (72,7%)	29 (61,7%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach włączonej populacji pomiędzy grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	Skryning	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Ukończenie leczenia (%)	Wycofanie (%)	Odpowiedź na leczenie (%)	Analiza bezpieczeństwa
<b>alitretynoina 30 mg</b>		49	43 (87,8%)	6 (12,2%)	39 (79,6%)	50
<b>alitretynoina 10 mg</b>		21	17 (81,0%)	4 (19,0%)	10 (47,6%)	21
<b>placebo</b>		47	33 (70,2%)	14 (29,8%)	12 (25,5%)	46
<b>łącznie</b>	117	117	93 (79,5%)	24 (20,5%)	61 (52,1%)	117

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna (alitretynoina 30 mg vs placebo; alitretynoina 10 mg vs placebo; placebo)**

- odpowiedź na leczenie: 39/49 (80%) vs 2/24 (8%)  $p < 0,001$ ; 10/21 (48%) vs 1/10 (10%); 9/13 (69%)
- całkowite ustąpienie objawów ('clear') wg PGA, n (%): 21 (43%) – 21 pacjentów uzyskało odpowiedź do 12 tygodnia vs 2/10 (20%) – 3 pacjentów uzyskało odpowiedź do 12 tygodnia
- mediana % redukcji wyniku mTLSS w 24 tyg.: 92% dla dawki 30 mg; 71% dla dawki 10 mg; 43% dla placebo (łącznie)
- mediana % redukcji stopnia nasilenia choroby: 90% vs 47% vs 43%
- ocena 'clear' lub 'almost clear' wg PaGA: 37/49 (76%) dla dawki 30mg vs 8/21(38%) dla dawki 10mg vs 21% dla placebo
- mediana TTR w grupie 30 mg alitretynoiny [dni]: 85 (95% CI: 57; 112); dla pozostałych grup nie dało się przedstawić wiarygodnych wyników takiej oceny
- TTR u 25% pacjentów ( $Q_1$ ) [dni]: 56 (95% CI: 31; 58) dla grupy 30 mg vs 144 (95% CI: 85; 182) dla grupy 10 mg vs 178 (95% CI: 141; NO) dla całej grupy placebo

**Bezpieczeństwo (alitretynoina 30 mg vs alitretynoina 10 mg vs placebo, N = 50 vs N = 21 N = 46)**

- leczenie było dobrze tolerowane; częstość i rodzaj AEs odpowiadał profilowi bezpieczeństwa retinoidów
- AEs ogółem: 44,0% vs 42,9% vs 26,1%
- TRAEs: 32,0% vs 23,8% vs 17,4%
- SAEs: 4,0% vs 4,8% vs 0
- TR SAEs: 4,0% vs 0 vs 0
- AEs prowadzące do zgonu: 0 vs 4,8% vs 0; n = 1, w grupie 10 mg alitretynoiny: ostra niewydolność serca, oceniona jako niezwiązana z leczeniem
- najczęstsze AE: ból głowy, wszystkie przypadki w grupie 30 mg, n = 7 (14%)
- słuzówkowo-skórne AE występowały rzadziej w porównaniu z innymi retinoidami i były znacząco słabsze niż w grupie alitretynoiny w badaniu BACH
- najczęstsze zmiany w wynikach badań laboratoryjnych: wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów w osoczu (ustępowały samoistnie w ciągu 4 tygodni obserwacji lub były obecne na początku leczenia bądź oznaczane po posiłku)

**Bissonnette 2010**

**Uwagi**

- autorzy zgłosili konflikt interesów
- randomizacja w stosunku 2:1 tak by pacjenci otrzymali tą samą dawkę jak w badaniu *BACH* lub placebo
- zaślepienie: podwójne; leki i placebo wyglądały identycznie i były zapakowane w ten sam sposób
- kwalifikacja pacjentów do badania: 5 pacjentów z nawrotem choroby z okresu obserwacji badania *BACH* było zakwalifikowanych do grupy nie odpowiadającej na leczenie; 3 pacjentów nie wykazujących odpowiedzi w badaniu *BACH* włączono do grupy 30 mg alitretynoiny; 2 pacjentów nie wykazujących odpowiedzi na leczenie w badaniu *BACH* włączono do grupy 10 mg alitretynoiny; 1 pacjent nie wykazujący odpowiedzi na leczenie w badaniu *BACH* został włączony do grupy placebo

**3.9.5. Schmitt-Hoffmann 2011**

Tabela 102. Charakterystyka (critical appraisal) badania Schmitt-Hoffmann 2011.

<b>Schmitt-Hoffmann 2011</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, porównujące dwie dawki leku
<b>Zaślepienie</b>	podwójne
<b>Skala Jadad</b>	4 (R1; B2; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Holandia)
<b>Okres obserwacji</b>	28 tygodni: 24 tygodnie stosowania interwencji + 4 tygodnie oceny bezpieczeństwa
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Nie opisano sposobu oszacowania wielkości próby. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa była opisowa; parametry farmakokinetyczne analizowano przy użyciu analizy niekompartmentowej z wykorzystaniem oprogramowania WinNonlin.
<b>Analiza statystyczna</b>	Brak formalnej hipotezy badawczej. Ocena parametrów farmakokinetycznych leku oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych dawek.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (ocena 'clear' lub 'almost clear' wg PGA)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień zaawansowania choroby</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> <li>• farmakokinetyka – nie opisywana w niniejszym raporcie</li> </ul>
<b>Interwencja i komparatory</b>	

- alitretynoina 10 mg: 1 kaps. alitretynoiny w dawce 10 mg + 1 kaps. placebo
- alitretynoina 30 mg: 1 kaps. alitretynoiny w dawce 10 mg + 1 kaps. w dawce 20 mg alitretynoiny

Leki podawano raz dziennie w ciągu 5 minut po spożyciu śniadania (po  $\geq 10$  h postu). Po przyjęciu leku chorzy nie mogli spożywać pokarmów przez następne 5 godzin. Leki podawano przez 12 lub 24 tygodnie.

**Schmitt-Hoffmann 2011**

**Dodatkowe leczenie:** nie sprecyzowano.

**Leki zabronione podczas terapii:** nie sprecyzowano.

Populacja																								
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18-75 lat</li> <li>mężczyźni i kobiety w okresie pomenopauzalnym lub po zabiegu sterylizacji chirurgicznej</li> <li>kobiety w okresie rozrodczym musiały stosować 2 metody antykoncepcji i wykonywać test ciążowy co 4 tygodnie (negatywny wynik testu konieczny do otrzymania leków na kolejne 4 tygodnie)</li> <li>wszystkie typy CHE utrzymujące się przez <math>\geq 6</math> miesięcy od początkowej diagnozy</li> <li>CHE ciężki lub umiarkowany ('severe' lub 'moderate') wg PGA</li> <li>zmiany oporne na leczenie miejscowymi kortykosteroidami (prześciowa odpowiedź lub jej brak po zastosowaniu terapii TCS trwającej <math>\geq 4</math> tygodnie w ciągu 6 miesięcy, w przypadku braku przeciwwskazań lub braku tolerancji)</li> <li>wykluczenie alternatywnych diagnoz (dermatozy infekcyjne, łuszczyca, aktywna postać kontaktowego zapalenia skóry)</li> </ul>																							
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>łuszczyca lub atopowe zapalenie skóry leczone lekami na receptę</li> <li>aktywna bakteryjna, grzybicza lub wirusowa infekcja dłoni</li> <li>alergiczne kontaktowe zapalenie skóry dłoni i brak możliwości unikania kontaktu z alergenem</li> <li>inne choroby skóry, które mogą mieć wpływ na prowadzenie badania lub jego ocenę</li> <li>ALT i/lub AST <math>&gt; 250\%</math> GGN</li> <li>trójglicerydy <math>&gt; 200\%</math> GGN</li> <li>cholesterol lub jego frakcja LDL <math>&gt; 200\%</math> GGN</li> <li>hemoglobina <math>&lt; DGN</math></li> <li>poważne zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie</li> <li>stos. leków będących w fazie badań w ciągu poprzednich 10 miesięcy (<math>\geq 3</math> leki – mężczyźni, <math>\geq 2</math> leki – kobiety)</li> <li>fototerapia UVB, PUVA, promienie X, ogólnoustrojowe kortykosteroidy, retinoidy lub immunosupresanty stosowane w ciągu poprzednich 4 tygodni</li> <li>terapia lekami o potencjale interakcji typu lek-lek (ogólnoustrojowe tetracykliny, erytromycyna, klarytromycyna, simwastatyna, ziele dziurawca stosowane w ciągu poprzedniego tygodnia lub ogólnoustrojowy itrakonazol w ciągu poprzednich 2 tygodni)</li> <li>jednoczesne stosowanie retinoidów (doustnych lub miejscowych) i suplementów zawierających <math>\geq 2000</math> IU witaminy A (retinol)</li> <li>nadwrażliwość na retinoidy lub jakikolwiek składnik stosowanych leków</li> <li>immunosupresja</li> </ul>																							
<b>Charakterystyka populacji</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Średni wiek [lata]</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Typ hiperkeratyczny wyprysku (%)</th> <th>Umiarkowane nasilenie choroby wg PGA (%)</th> <th>Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)</th> <th>Średnia czasu trwania choroby [lata]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alitretynoina 10 mg</td> <td>16</td> <td>42,1</td> <td>13 (81,3%)</td> <td>5 (31,3%)</td> <td>9 (56,3%)</td> <td>7 (43,8%)</td> <td>5,73</td> </tr> <tr> <td>alitretynoina 30 mg</td> <td>16</td> <td>54,0</td> <td>7 (43,8%)</td> <td>10 (62,5%)</td> <td>4 (25,0%)</td> <td>12 (75,0%)</td> <td>7,18</td> </tr> </tbody> </table>	N	Średni wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku (%)	Umiarkowane nasilenie choroby wg PGA (%)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)	Średnia czasu trwania choroby [lata]	alitretynoina 10 mg	16	42,1	13 (81,3%)	5 (31,3%)	9 (56,3%)	7 (43,8%)	5,73	alitretynoina 30 mg	16	54,0	7 (43,8%)	10 (62,5%)	4 (25,0%)	12 (75,0%)	7,18
N	Średni wiek [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku (%)	Umiarkowane nasilenie choroby wg PGA (%)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)	Średnia czasu trwania choroby [lata]																		
alitretynoina 10 mg	16	42,1	13 (81,3%)	5 (31,3%)	9 (56,3%)	7 (43,8%)	5,73																	
alitretynoina 30 mg	16	54,0	7 (43,8%)	10 (62,5%)	4 (25,0%)	12 (75,0%)	7,18																	
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Obecne były zauważalne różnice między grupami dotyczące średniego wieku pacjentów, udziału procentowego mężczyzn, typu CHE, czasu od początkowej diagnozy, stopnia nasilenia choroby.																							
<b>Liczba chorych:</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Skrinyng</th> <th>Chorzy poddani</th> <th>Ukończenie</th> <th>Wycofanie</th> <th>Odpowiedź na</th> <th>Analiza bez-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Skrinyng	Chorzy poddani	Ukończenie	Wycofanie	Odpowiedź na	Analiza bez-																	
Skrinyng	Chorzy poddani	Ukończenie	Wycofanie	Odpowiedź na	Analiza bez-																			

**Schmitt-Hoffmann 2011**

	randomizacji (ITT)	leczenia	leczenie (%)	pieczęstwa
<b>alitretynoina 10 mg</b>	16	15 (93,8%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)
<b>alitretynoina 30 mg</b>	16	16 (100%)	0 (0%)	10 (62,5%)
<b>łącznie</b>	43	32	31 (96,9%)	1 (3,1%)

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna (alitretynoina 30 mg vs alitretynoina 10 mg)**

- odpowiedź na leczenie: 10/16 (62,5%) vs 2/16 (12,5%)
- mediana % zmiany stopnia nasilenia choroby: -89,4% vs -25,9%

**Bezpieczeństwo (alitretynoina 30 mg vs alitretynoina 10 mg)**

- leczenie było dobrze tolerowane; częstość występowania TRAEs była niska
- AEs ogółem: 15 (93,8%) vs 15 (93,8%)
- najczęstsze AEs: ból głowy n = 8 (50,0%) vs n = 7 (43,8%); wszystkie przypadki ocenione jako łagodne
- inne AEs typowe dla klasy retinoidów (nagłe zaczerwienienie skóry, zmiany śluzówkowo-skinne) ustępowały samoistnie po zaprzestaniu leczenia
- SAEs: 0 vs 0
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 0 vs 0
- zgony w trakcie badania: 0 vs 0
- nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w parametrach życiowych pacjentów, zapisach elektrokardiograficznych czy punktacji w skali CES-D
- zmiany w wartościach wyników badań laboratoryjnych były sporadyczne i nieistotne klinicznie.

**Uwagi**

- autorzy zgłosili konflikt interesów
- randomizacja: w stosunku 1:1, do grup alitretynoina 10 mg i 30 mg
- zaślepienie: podwójne, utrzymywane za pomocą kapsułek placebo dopasowanych do interwencji w przeciwnej grupie
- w grupie 10 mg alitretynoiny 1 pacjent po 2 tygodniach leczenia wycofał zgodę na dalsze leczenie i opuścił badanie
- antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym była wymagana do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia

**3.9.6. Dirschka 2011**

Tabela 103. Charakterystyka (critical appraisal) badania Dirschka 2011.

<b>Dirschka 2011 (NCT00309621)</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	24 tygodnie leczenia + 4 tygodnie obserwacji (ang. <i>follow-up</i> )
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	38 (Niemcy, Polska, Kana-	<b>Sponsor</b>	Basilea Pharmaceutica

**Dirschka 2011 (NCT00309621)**

<p><b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b></p>	<p>da)</p> <p>Analiza opisowa; skuteczność: analiza ITT, bezpieczeństwo: analizowane u wszystkich, którzy przyjęli <math>\geq 1</math> dawkę leku</p>						
<p><b>Interwencja oraz komparatory</b></p>	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg doustnie przyjmowana z posiłkiem raz dziennie przez okres do 24 tygodni, następnie 4 tygodniowy okres obserwacji. W przypadku wystąpienia AEs dopuszczano pominięcie podania lub redukcję dawki do 10 mg. Pacjenci byli wycofywani z badania, jeżeli to było w ich najlepszym interesie, np. w przypadku wczesnej poprawy stanu chorobowego, wystąpienia AEs lub braku skuteczności (po <math>\geq 12</math> tygodniach leczenia).</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> rygorystycznie przestrzegane stosowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym na miesiąc przed, w trakcie badania i miesiąc po jego zakończeniu, preparaty emolientowe (z ang. <i>bland emollients</i>) stosowane na dłoń kilka razy dziennie.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki mogące wchodzić w interakcję typu lek-lek z alitretynoina</li> <li>• miejscowo stosowane retinoidy, steroidy, takrolimus, pimekrolimus, UVB, psoralen + UVA, radioterapia celowana na skórę</li> <li>• leki podawane ogólnoustrojowo: retinoidy, steroidy, immunosupresanty, tetracykliny, ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna lub klarytromycyna, cyklosporyna, simwastatyna, gemfibrozil, preparaty zawierające ziele dziurawca</li> <li>• suplementacja witaminowa zawierająca witaminę A w ilości <math>&gt; 2000</math> IU/dzień</li> </ul>						
<p><b>Kryteria włączenia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: 18-75</li> <li>• Ciężki przewlekły wyprysk rąk, trwający <math>\geq 6</math> miesięcy, oporny na standardowe leczenie, włączając miejscowo stosowane kortykosteroidy</li> <li>• Oporność na miejscowe leczenie kortykosteroidami definiowano jako niedostateczną odpowiedź (brak odpowiedzi, przemijająca odpowiedź na trwające leczenie lub brak tolerancji) po <math>\geq 8</math> tygodniach leczenia w okresie do 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>• Brak wcześniejszego uczestnictwa w badaniach klinicznych alitretynoiny</li> </ul>						
<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na retinoidy i pochodne witaminy A</li> <li>• Łuszczyca, atopowe zapalenie skóry wymagające leczenia</li> <li>• Epizody ostrego pompolitycznego/dyshydrotycznego zapalenia skóry</li> <li>• Kontaktowe zapalenie skóry</li> <li>• Aktywne, nie oportunistyczne bakteryjne/grzybiczne lub wirusowe zapalenie skóry rąk</li> <li>• Osłabiona odpowiedź immunologiczna</li> <li>• Klinicznie istotne alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk, przy niemożliwym unikianiu alergenu</li> <li>• ALT i/lub AST <math>&gt; 2,5 \times</math> GGN</li> <li>• TG, TC lub LDL na czczo <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN</li> <li>• Hb na czczo <math>&lt; 90\%</math> DGN</li> <li>• Fototerapia, steroidy ogólnoustrojowe, retinoidy lub supresanty immunologiczne w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>						
<p><b>Charakterystyka populacji</b></p>	<p>N</p>	<p>Średni wiek (SD) [lata]</p>	<p>Liczba mężczyzn (%)</p>	<p>Typ hiperkeratotyczny wyprysku (%)</p>	<p>Umiarkowane nasilenie choroby wg PGA (%)</p>	<p>Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)</p>	<p>Mediana czasu trwania choroby (IQR) [lata]</p>
<p><b>alitretynoina 30 mg</b></p>	<p>249</p>	<p>48,1 (13,1)</p>	<p>132 (53,0%)</p>	<p>227 (91,2%)</p>	<p>0 (0,0%)</p>	<p>249 (100%)</p>	<p>5,1 (2-11,3)</p>
<p><b>Przeływ chorych</b></p>	<p>Włączenie do</p>	<p>Analiza bezpie-</p>	<p>Ukończenie 24</p>	<p>Wycofanie</p>	<p>Ukończenie</p>	<p></p>	<p></p>

**Dirschka 2011 (NCT00309621)**

	badania (ITT)	członkowie	tyg. leczenia	z badania	okresu obserwacji dot. bezpieczeństwa
	249 (100%)	248 (99,60%)	190 (76,3%)	59 (23,7%)	222 (89,2%)
<b>Skuteczność kliniczna,</b> <b>N = 249</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki na końcu okresu leczenia – EOT (z ang. <i>End of Treatment</i>)</li> <li>• <b>Odpowiedź na leczenie</b>, n (%):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– odpowiedź <b>całkowita</b> odpowiada ocenie dłoni jako czystych lub prawie czystych według PGA, natomiast <b>przynajmniej częściowa odpowiedź</b> odpowiada ocenie dłoni jako czystych (<i>‘clear’</i>), prawie czystych (<i>‘almost clear’</i>) lub łagodny stopień ciężkości choroby (<i>‘mild disease’</i>) wg PGA                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odpowiedź całkowita: 116 (44,6%)</li> <li>○ Przynajmniej częściowa odpowiedź: 159 (63,9%)</li> </ul> </li> <li>• <b>PGA</b>, n (%):                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Czyste: 64 (25,7%)</li> <li>○ Prawie czyste: 52 (20,9%)</li> <li>○ Łagodny stopień ciężkości choroby: 43 (17,3%)</li> </ul> </li> <li>• <b>PaGA</b>, n (%):                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Czyste lub prawie czyste: 115 (46,2%)</li> </ul> </li> <li>• <b>Czas uzyskania odpowiedzi</b>, mediana: 86,5 dni</li> <li>• <b>Współczynniki korelacji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>PGA i PaGA</b>, współczynnik korelacji Kendalla: 0,79</li> <li>○ <b>PGA i mTLSS</b>, współczynnik korelacji Spearmana: 0,94</li> <li>○ <b>PaGA i mTLSS</b>, współczynnik korelacji Spearmana: 0,8</li> <li>○ <b>Intensywność świądu w skali VAS i skali kategoryjnej</b>, współczynnik korelacji Spearmana: 0,86</li> </ul> </li> <li>• <b>mTLSS</b>, zmiana wobec początku badania, mediana: (-82,1%)</li> <li>• <b>rozległość choroby</b>, zmiana wobec początku badania, mediana: (-73,3%)</li> <li>• <b>intensywność świądu</b>, % chorych:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak świądu: 57%</li> <li>○ umiarkowany świąd: 11,6%</li> <li>○ ciężki świąd (ang. <i>severe pruritus</i>): 8,0%</li> </ul> </li> <li>• <b>intensywność bólu</b>, skala VAS, zmiana wobec początku badania: średnia -33,2%, mediana -88,9%</li> <li>• <b>intensywność świądu</b>, skala VAS, zmiana wobec początku badania: średnia -49,6%, mediana -89,4%</li> <li>• <b>PBI-HE</b> (wskaźnik korzyści pacjenta – egzema rąk): wszystkie (20) cele leczenia zostały osiągnięte przez przynajmniej 57,3% pacjentów, silna korelacja pomiędzy osiągniętymi celami leczenia a walidacją kryteriów skuteczności leczenia, dla wszystkich <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul> </li></ul>				
	<b>Bezpieczeństwo,</b> <b>N = 248</b>	<p><b>Bezpieczeństwo</b> – przedstawiono AEs odnotowane u <math>\geq 2\%</math> chorych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AEs</b>, n (%):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy: 46 (18,5%), migrena: 5 (2,0%)</li> <li>– Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie śluzówki nosa i gardła: 23 (9,3%), grypa 6 (2,4%)</li> <li>– Zaburzenia naczyniowe: zaczerwienienie 17 (6,9%)</li> <li>– Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd 8 (3,2%), rumień 5 (2,0%)</li> <li>– Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności 6 (2,4%), wymioty 5 (2,0%)</li> <li>– Zaburzenia ogólnoustrojowe: zmęczenie 6 (2,4%)</li> <li>– Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej 6 (2,4%)</li> </ul> </li> <li>• <b>SAEs, liczba zdarzeń:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Niezwiązane z leczeniem: zawrót głowy: 1, Czyrak: 1</li> <li>– Pośrednio związane z leczeniem (ang. <i>remotely related</i>): obrzęk naczynioruchowy</li> </ul> </li> </ul>			



**Dirschka 2011 (NCT00309621)**

<b>Uwagi</b>	<p>po zakażeniu gardła: 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zgony: 0</b></li> <li>• <b>Znaczące nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych, n (%)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Stężenie TSH: Wysokie: 3 (1,4%), Niskie: 23 (10,4%)</li> <li>– Stężenie tyroksyny: Wysokie: 1 (0,5%), Niskie: 4 (1,8%)</li> <li>– Wysokie stężenie cholesterolu &gt; 7,77 mmol/L: 13 (9,8%)</li> <li>– Wysokie stężenie trójglicerydów &gt; 5,66 mmol/L: 12 (9,0%)</li> <li>– Wysoka aktywność ALT &gt; 96 U/L: 7 (2,9)</li> <li>– Stężenie HDL &lt; 0,884 mmol/l: 21 (15,8%)</li> <li>– Stężenie LDL &gt; 3,88 mmol/l: 43 (32,6%)</li> </ul> </li> <li>• Niekorzystne zmiany w wynikach <b>CES-D</b> skutkujące potrzebą skierowania na badanie psychiatryczne wystąpiły u 20 pacjentów (8,1%)</li> <li>• W wyniku oceny radiografu szkieletu i gęstości mineralnej kości nie wykryto zależnych od leczenia zmian.</li> <li>• Średni czas trwania choroby obliczono na podstawie wzoru zamieszczonego w publikacji <i>Hazo 2005</i>.</li> </ul>
--------------	---

**3.9.7. Gola 2013**

Tabela 104. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gola 2013.

Gola 2013						
Metodyka						
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>	3 miesiące		
<b>Skala NICE</b>	6/8		<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA		
<b>Liczba ośrodków</b>	3 (Włochy)		<b>Sponsor</b>	Bd.		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Analizę statystyczną wykonano za pomocą testu Mann-Whitney-Wilcoxon; próg istotności statystycznej: $p < 0,05$ .					
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg doustnie przyjmowana raz dziennie przez okres do 3 miesięcy</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> bd.</p>					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężki CHE</li> <li>• Oporność na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia psychiatryczne</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku, n (%)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)	Mediana czasu trwania choroby (zakres) [lata]
<b>alitretynoina 30 mg</b>	15	44,1 (31-64)	8 (53,33%)	8 (53,33%)	15 (100%)	9,93 (1-40)
<b>Przeptyw chorych</b>	Włączeni do bada-		Ukończenie leczenia,	Wycofanie, n (%)	Analiza bezpieczeństwa,	

**Gola 2013**

	nia	n (%)	n (%)
	15	15 (100%)	0 (0,00%)
			15 (100%)
<b>Skuteczność kliniczna, N = 15</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PGA, n (%)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Brak zmian lub nikłe znany chorobowe (<i>clear or almost clear</i>): 7 (46,67%)</li> <li>○ Łagodny stopień ciężkości choroby: 5 (33,33%)</li> <li>○ Umiarkowany (ang. <i>moderate</i>) stopień ciężkości choroby: 3 (20,00%)</li> </ul> </li> <li>• <b>Jakości życia wg skali EQ5D-VAS, średnia (SD)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Na początku badania [T1]: 42 (25)</li> <li>○ Po 1 miesiącu [T2]: 64 (21)</li> <li>○ Po 3 miesiącach [T3]: 69 (22)</li> </ul> </li> <li>• <b>Wpływ choroby na życie według punktacji kwestionariusza DLQI, średnia (SD)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Na początku badania, T1: 16 (6)</li> <li>○ Po 1 miesiącu [T2]: 8 (7), względem T1 p = 0,00009</li> <li>○ Po 3 miesiącu [T3]: 7 (7), względem T1 p = 0,00008</li> </ul> </li> <li>• <b>Wpływ choroby na życie według punktacji kwestionariusza DLQI, pyt. 7 dot. pracy i nauki (punkty 0-3), średnia (SD)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Na początku badania [T1]: 22 (0,1)</li> <li>○ Po 1 miesiącu [T2]: 0,9 (0,9), względem T1 p = 0,0017</li> <li>○ Po 3 miesiącu [T3]: 0,5 (0,9), względem T1 p = 0,00003</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Bezpieczeństwo, N = 15</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AEs, n (%)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ból głowy nie wymagający podawania leków: 4 (26,67%)</li> </ul> </li> <li>• <b>Znaczące nieprawidłowości laboratoryjne, n (%)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wzrost stężenia cholesterolu: 1 (6,67%)</li> <li>○ Wzrost stężenia trójglicerydów: 2 (13,33%)</li> <li>○ Wzrost aktywności kinazy kreatyninowej: 1 (6,67%)</li> <li>○ Łagodne nasilenie, nie wymagające zakończenia leczenia ani zmniejszenia dawki</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena wykonywana początku badania (<i>baseline</i>) (T1), w okresie 1 (T2) i 3 miesięcy (T3) obserwacji, a także na końcu leczenia – EOT (z ang. <i>End of Treatment</i>)</li> <li>• W analizie wyników na odpowiedź na pyt. 7 w kwestionariuszu DLQI nie odnotowano dni absencji w miejscu pracy.</li> </ul>		

**3.9.8. Gola 2014**

Tabela 105. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Gola 2014.

<b>Gola 2014</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	3 do 5 miesięcy leczenia + 3 miesięczne obserwacji ( <i>follow-up</i> )
<b>Skala NICE</b>	4/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Włochy)	<b>Sponsor</b>	Bd.
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Przedstawiono statystyki opisowe		
<b>Interwencja oraz</b>	<b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg doustnie przyjmowana raz dziennie przez okres 3 do 5		

**Gola 2014**

<b>komparatory</b>	miesiące					
<b>Kryteria włączenia</b>	<p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> bd.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: 18-64</li> <li>• Ciężki przewlekły wyprysk rąk (PGA: <i>severe</i> i mTLSS <math>\geq</math> 12 pkt.), trwający <math>\geq</math> 6 miesięcy lub &gt; 2 zaostrzenia choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>• brak odpowiedzi lub odpowiedź przejściowa na standardowe leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami w skojarzeniu ze stosowaniem emolientu oraz mimo unikania substancji alergicznych i drażniących (jeśli takie zidentyfikowano)</li> <li>• Brak innych chorób skórnych i infekcji skórnych</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie sprecyzowano</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Typ hiperkeratotyczny wyprysku (%)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)	Średni czas trwania choroby (zakres) [lata]
<b>alitretynoina 30 mg</b>	15	48,4 (35-64)	10 (66,67%)	12 (80,00%)	15 (100%)	9,5 (1-30)
<b>Przeptyw chorych</b>	Włączenie do badania	Ukończenie badania	Wycofanie z badania	Odpowiedź na leczenie, n (%)	Analiza bezpieczeństwa	
	15	11	2	9 (60,00%)	bd.	
<b>Skuteczność kliniczna, N = 15</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mTLSS</b>, średnia (dane odczytane z wykresu): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Na początku badania [T0]: 14,26</li> <li>○ Po 1 miesiącu [T1]: 7,47</li> <li>○ Po 3 miesiącu [T2]: 6,27</li> <li>○ Po zakończeniu badania [T3]: 2,77</li> <li>○ Zaobserwowano istotną poprawę w czasie</li> </ul> </li> <li>• <b>Nasilenie objawów:</b> zaobserwowano istotną poprawę w czasie</li> <li>• <b>PGA, n:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Brak lub nikłe zmiany chorobowe (<i>clear or almost clear</i>): 9</li> </ul> </li> <li>• Łagodne (<i>mild</i>) nasilenie choroby: 2</li> <li>• Nawrót choroby, w okresie 3 miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia: 0/9 – spośród chorych wykazujących odpowiedź wg PGA – definiowany jako ponowne wystąpienie 75% początkowych objawów i oznak chorobowych, w tym czasie stosowano tylko miejscowe emolienty <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chorzy, którzy ukończyli leczenie uzyskując łagodne nasilenie choroby: brak zmian kondycji klinicznej w okresie 3 miesięcy obserwacji (stos. tylko emolienty)</li> </ul> </li> </ul>					
<b>Bezpieczeństwo, N = 15</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie było dobrze tolerowane, odnotowano łagodne i przemijające AEs</li> <li>• <b>AEs, n (%)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ból głowy: 6 (40%)</li> </ul> </li> <li>• <b>Znaczące nieprawidłowości laboratoryjne, n:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wzrost stężenia trójglicerydów: 5 (33,33%)</li> <li>○ Wzrost aktywności kinazy kreatyninowej: 3 (20%)</li> <li>○ Wzrost stężenia cholesterolu: 2 (13,33%)</li> <li>○ nadmierne rogowacenie spojówek lub skóry (ang. <i>xerosis</i>): 2 (13,33%)</li> </ul> </li> </ul>					
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy otrzymywali alitretynoinę w okresie od marca do listopada 2011</li> <li>• Ocena wykonywana na początku badania (<i>baseline</i>) (T0), po 1 miesiącu (T1), po 3 mie-</li> </ul>					

**Gola 2014**

siącach (T2), na końcu leczenia (T3) i po 3 miesiącach obserwacji

**3.9.9. Kubica 2011**

Tabela 106. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kubica 2011.

Kubica 2011							
Metodyka							
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej, seria przypadków			<b>Okres obserwacji</b>	Od 3 do 6 miesięcy		
<b>Skala NICE</b>	5/8			<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA		
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Francja)			<b>Sponsor</b>	brak finansowania		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Przedstawiono statystyki opisowe						
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg doustnie przyjmowana raz dziennie przez 3 do 6 miesięcy <b>Dodatkowe leczenie:</b> bd. <b>Leki zabronione podczas terapii:</b> bd.						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy na ciężki przewlekły i nawracający wyprysk rąk, leczeni doustną alitretynołą</li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie sprecyzowano</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku (%)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA (%)	Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]	
<b>alitretynoina 30 mg</b>	12	43,83 (30-64)	11 (91,67%)	6 (50,00%)	100%	5,26 (0,5-20)	
<b>Przeływ chorych</b>	Włączeni do badania	Ukończenie badania	Wycofanie	Utrata z obserwacji ( <i>lost to follow-up</i> )	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	
	12	10	2	2	12	12	
<b>Skuteczność kliniczna, N = 12</b>	<b>Skuteczność kliniczna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PGA, n:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Po pierwszym miesiącu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pogorszenie (zdiagnozowanie łuszczycy, wycofanie): 1</li> <li>▪ Brak zmian (<b>ciężki</b> stopień choroby): 3</li> <li>▪ <b>Umiarkowany</b> stopień ciężkości choroby: 3</li> <li>▪ <b>Łagodny</b> stopień ciężkości choroby: 3</li> <li>▪ <b>Prawie czyste:</b> 1</li> </ul> </li> <li>○ <b>Po trzecim miesiącu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak zmian (<b>ciężki</b> stopień choroby): 2</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>						

**Kubica 2011**

<b>Bezpieczeństwo, N = 12</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Umiarkowany</b> stopień ciężkości choroby: 1</li> <li>▪ <b>Prawie czyste:</b> 4</li> <li>▪ <b>Czyste:</b> 2 (1 osoba zakończyła leczenie)</li> <li>○ <b>Po szóstym miesiącu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak zmian (<b>ciężki</b> stopień choroby): 1</li> <li>▪ <b>Prawie czyste:</b> 1</li> <li>▪ <b>Czyste:</b> 4</li> </ul> </li> <li>• <b>Odpowiedź na leczenie</b> (<i>good</i>): 7 (58,33%)</li> <li>• <b>Nawrót choroby:</b> 4/7, wczesny nawrót choroby w okresie 10 dni do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia;                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– definiowany jako ponowne wystąpienie 75% początkowych objawów i oznak chorobowych</li> </ul> </li> <li>• remisja (<i>clearance</i>) choroby utrzymująca się w okresie 6 mies. po zakończeniu leczenia: 3/7</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zakończenie leczenia z powodu AEs: n = 1, z powodu gwałtownych bólów głowy</li> <li>• <b>AEs</b> ogółem, 8 (66,67%)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ból głowy: 5 (41,67%)</li> <li>○ Suchość śluzówki: 4 (33,33%)</li> </ul> </li> </ul> <p>Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych: 4 (33,33%), przeważnie wzrost stężenia cholesterolu i trójglicerydów</p>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci otrzymywali alitretynoinę w okresie od listopada 2009 do maja 2010</li> <li>• Średnie wartości obliczono na podstawie danych od pojedynczych pacjentów</li> </ul>

3.9.10. **Kwon 2016**

Tabela 107. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Kwon 2016.

Kwon 2016			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	12 tygodni
<b>Skala NICE</b>	6/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Korea)	<b>Sponsor</b>	Bd.
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Analiza opisowa, w populacji ITT. Ocena zmiany w wyniku mTLSS sparowanym testem t. Analiza korelacji za pomocą współczynników korelacji Kendalla i Spearmana. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ .		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina (Alitoc; Daewoong Co. Ltd., Seoul, Korea) 30 mg doustnie/dzień przyjmowana po posiłku przez 12 tygodni. Dopuszczono redukcję dawki do 10 mg/dzień w razie wystąpienia AEs.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> konieczność stosowania antykoncepcji w okresie do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia; dozwolone stosowanie emolientów; w razie potrzeby acetaminofen i leki przeciwhistaminowe przez ograniczony czas.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> stosowane miejscowo lub ogólnoustrojowo kortykosteroidy, retinoidy, fototerapia, inne ogólnoustrojowe leki (immunosupresanty, tetracykliny, ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna lub klarytromycyna cyklosporyna, symwastatyna)</p>		

Kwon 2016

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowany do ciężkiego stopnia CHE (hiperkeratotyczny, pompolityczny oraz występujący na palcach*) trwający <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>• wiek <math>&gt; 18</math> lat</li> <li>• Oporność na miejscowe leczenie kortykosteroidami</li> <li>• W przypadku kobiet z wieku rozrodczym konieczny ujemny wynik testu ciążyowego oraz przeprowadzenie konsultacji związanej z tematem zapobiegania ciąży</li> <li>• Stosowanie antykoncepcji należało kontynuować przez miesiąc po zakończeniu leczenia</li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<p>* wg niemieckich wytycznych „Guideline on the Management of Hand Eczema”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym alitretynoiny</li> <li>• Brak możliwości regularnego uczestnictwa w wizytach kontrolnych</li> <li>• Nadwrażliwość na retinoidy lub pochodne witaminy A</li> <li>• Aktywne atopowe zapalenie skóry lub łuszczyca wymagające stosowania leków</li> <li>• Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry na rękach z jednoczesnym brakiem możliwości unikania czynników alergicznych</li> <li>• Aktywne zapalenia skóry rąk lub inne choroby skórne mogące zakłócać przebieg badania</li> <li>• Fototerapia, leczenie ogólnoustrojowymi steroidami, retinoidami, immunosupresantami w ciągu poprzednich 4 tygodni</li> <li>• leki mające wpływ na inne leki (<i>drug-drug interactions</i>), tj. azole systemowe, erytromycyna lub klarytromycyna, simwastatyna lub dziurawiec, w okresie poprzednich 2 miesięcy</li> <li>• leczenie towarzyszące retinoidami (doustnie lub miejscowo do rąk) lub suplementami zawierającymi witaminę A</li> <li>• ALT i/lub AST <math>&gt; 2,5 \times</math> GGN T</li> <li>• trójglicerydy i/lub cholesterol na czczo <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Typ hiperkeratotyczny wyprysku (%)	AZS jako czynnik etiologiczny, n (%)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA, n (%)	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]
<b>alitretynoina 30 mg</b>	27	34,81 (11,19)	13 (48,1%)	19 (70,3%)	10 (37,0%)	18 (66,67%)	3,56 (2,95)
<b>Przeływ chorych</b>	Skryning	Włączeni do badania	Ukończenie badania, n (%)	Wycofanie, n (%)	Ocena bezpieczeństwa, n (%)		
	bd.	27	19 (70,37%)	8 (29,63%)	27 (100%)		
<b>Skuteczność kliniczna, N = 27</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PGA</b>, po 12 tyg. leczenia: 12 (44,4%) zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chorzy z umiarkowanym CHE: 6/9 (66,7%)</li> <li>– chorzy z ciężkim CHE: 6/18 (33,3%)</li> </ul> </li> <li>• <b>Nawrót choroby:</b> 3/12 (25%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba umiarkowana do ciężkiej w okresie do 24 tygodni po zakończeniu leczenia</li> </ul> </li> <li>• <b>Czas do nawrotu</b> [tygodnie]: mediana 3,67 (zakres: 2-6)</li> <li>• <b>mTLSS</b>, średnia zmiana: <math>p &lt; 0,001</math>, mediana redukcji objawów choroby 50,4% <ul style="list-style-type: none"> <li>○ średnia wartość na początku badania (SD): 13,44 (3,76)</li> <li>○ średnia wartość po zakończeniu leczenia (SD): 6,67 (3,45)</li> </ul> </li> <li>• <b>PaGA</b>, n (%): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 11 (40,7%)</li> <li>○ zauważalna (<i>marked</i>) poprawa: 4 (14,8%)</li> </ul> </li> </ul>						

**Kwon 2016**

<b>Bezpieczeństwo, N = 27</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ umiarkowana (<i>moderate</i>) poprawa: 3 (11,1%)</li> <li>○ łagodna (<i>mild</i>) poprawa: 4 (14,8%)</li> <li>○ brak poprawy lub pogorszenie: 4 (14,8%)</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>≥ 1 AEs:</b> 14 (51,9%) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ból głowy: 11 (40,7%)</li> <li>○ Świąd: 3 (11,1%)</li> <li>○ Suchość: 3 (11,1%)</li> <li>○ Nudności/wymioty: 2 (7,4%)</li> <li>○ Zaczerwienienie twarzy: 1 (3,7%)</li> <li>○ Zawroty głowy: 1 (3,7%)</li> </ul> </li> <li>● Zakończenie leczenia z powodu AEs: 4 (36,4%)</li> <li>● Redukcja dawki z powodu AEs: 2 (7,4%)</li> <li>● <b>Nieprawidłowości laboratoryjne:</b> brak</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Skala „Manuscore”: ocena ciężkości CHE na jednej dłoni i nadgarstku wykonywana na podstawie stopniowania uszkodzeń dłoni następująco: &lt;27 pkt. – łagodny stopień ciężkości choroby; &lt;81 pkt. – umiarkowany; &gt;81 – ciężki; &gt;524 – bardzo ciężki</li> <li>● W badaniu uczestniczyli chorzy leczeni w szpitalu uniwersyteckich w Seulu w okresie od kwietnia 2014 do kwietnia 2015</li> </ul>

**3.9.11. Schindler 2014**

Tabela 108. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Schindler 2014.

Schindler 2014			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez zaślepienia i grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	Do 24 tygodni
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Niemcy)	<b>Sponsor</b>	Basilea Pharmaceutica International Ltd. i the DFG (TRR-130)
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Wyniki wszystkich analiz (również nieuwzględnianych w raporcie) przedstawiono w postaci średniej i błędu standardowego średniej SEM (z ang. <i>standard error of the mean</i> ). Porównanie wyników przed i po leczeniu wykonano za pomocą testu t (wartości o rozkładzie normalnym), oraz testu Wilcozona dla par obserwacji. Rozkład wartości określano za pomocą testu Kolmogorova Smirnova. Przyjęto próg istotności statystycznej $p < 0,05$ .		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Interwencja:</b> alitretynoina 30 mg (19 os.) i 10 mg (1 os.) doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie (PGA ‘<i>clear</i>’ lub ‘<i>almost clear</i>’), stos. ALI kończono w 12 tygodniu, w przeciwnym razie terapię kontynuowano do 24 tygodni.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p> <p><b>Leki zabronione podczas terapii:</b> bd.</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Chorzy na ciężki przewlekły wyprysk rąk</li> <li>● Oporność na miejscowe leczenie silnymi kortykosteroidami</li> </ul>		

*Schindler 2014*

<b>Kryteria wykluczenia</b>	Identyczne jak w badaniu <i>BACH</i>					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca, atopowe zapalenie skóry leczone lekami na receptę</li> <li>• aktywna bakteryjna, grzybicza lub wirusowa infekcja rąk</li> <li>• alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk, przy niemożliwym unikaniu alergenu</li> <li>• inne choroby skóry, które mogą mieć wpływ na prowadzenie badania lub jego ocenę</li> <li>• ALT i/lub AST &gt; 250% GGN</li> <li>• trójglicerydy &gt; 200% GGN</li> <li>• cholesterol lub LDL &gt; 200% GGN</li> <li>• hemoglobina &lt; DGN</li> <li>• wynik skali CES-D ≥ 20</li> <li>• poważne zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie</li> <li>• stosowanie innego leku będącego w fazie badań w okresie 2 poprzednich miesięcy</li> <li>• fototerapia UVB, psoralen + UVA lub radioterapia promieniami X, kortykosteroidy systemowe, retinoidy lub immunosupresanty w okresie poprzednich 4 tygodni</li> <li>• leki mające wpływ na inne leki (<i>drug-drug interactions</i>), tj. azole systemowe, erytromycyna lub klarytromycyna, simwastatyna lub dziurawiec, w okresie poprzednich 2 tygodni</li> <li>• równoczesne stosowanie retinoidów (doustnie lub miejscowo do rąk) lub suplementy witaminowe zawierające &gt; 2000 IU witaminy A</li> <li>• znana nadwrażliwość na retinoidy lub jakikolwiek składnik badanego leku lub znana immunosupresja</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Wiek, średnia (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Typ hiperkeratotyczny wyprysku (%)	AZS w wywiadzie, n (%)	Ciężkie nasilenie choroby wg PGA, n (%)
<b>alitretynoina 30 mg</b>	20	53 (32-67)	13 (65,00%)	6 (30,00%)	10 (50,00%)	20 (100 %)
<b>Przebieg chorych</b>	Włączeni do badania	Ukończenie badania, n (%)	Wycofanie, n (%)	Odpowiedź na leczenie, n (%)		
	20	20 (100%)	0 (0,00%)	20 (100%)		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PGA, n (%)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Na początku badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ciężki stopień choroby: 20 (100%)</b></li> </ul> </li> <li>○ EOT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Czyste lub prawie czyste: 20 (100%)</b></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>„Manuscore”, średnia (SD)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Na początku badania: 183 (477,21)</li> <li>○ EOT: 57 (143,11)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Średni czas trwania leczenia (SD) [tygodnie]: 18 (6)</b></p>					
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena bezpieczeństwa terapii nie była wykonywana</li> </ul>					
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skala „Manuscore”: ocena ciężkości CHE na jednej dłoni i nadgarstku wykonywana na podstawie stopniowania uszkodzeń dłoni następująco: &lt;27 pkt. – łagodny stopień ciężkości choroby; &lt;81 pkt. – umiarkowany; &gt;81 – ciężki; &gt;524 – bardzo ciężki.</li> <li>• W tekście publikacji podano że dolny zakres wieku włączonych chorych wynosił 32 lata, a w tabeli z charakterystyką – 33 lata, wartość 33 przyjęto jako prawidłową</li> </ul>					



3.9.12. **PASSION**

Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania PASSION.

PASSION (publikacja <i>Thaçi 2016</i> ; ATN117218)					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej		<b>Okres obserwacji</b>	Do 24 tygodni	
<b>Skala NICE</b>	5/8		<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	233 (Niemcy)		<b>Sponsor</b>	GSK i Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	W analizach uwzględniono wszystkie dostępne dane. Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci wartości średnich, median i, SD; zmienne dychotomiczne w postaci częstości i procentów. Skuteczność oceniono na podstawie obserwacji dostępnych w czasie wizyt, które odbywały się co 4 tygodnie: na początku badania, w 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tygodniu. Dla brakujących danych zastosowano metodę LOCF.				
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p>W badaniu obecna jedna grupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>alitretynoina 30 mg doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni w warunkach standardowej praktyki. W przypadku braku tolerancji dozwolone zmniejszenie dawki do 10 mg/dzień</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p>				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do badania włączono chorych, którzy już mieli przypisane leczenie alitretynołą w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; włączenie zależało od decyzji lekarza prowadzącego</li> <li>Ciężka CHE (wg zaleceń ChPL), bez ograniczenia na czas trwania choroby</li> <li>Wcześniejsze stosowanie alitretynoiny było dozwolone</li> <li>Spełnienie wytycznych ChPL (z ang. <i>summary of product characteristics</i>) kwalifikujących do leczenia alitretynołą</li> <li>Ujemny wynik testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem badania; następnie comiesięczne monitorowanie w trakcie leczenia oraz do 5 tygodni po jego zakończeniu</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Ciężki CHE, n (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku, n (%)
<b>Alitretynoina 30 mg/dzień</b>	631	49,4 (13,5)	301 (47,7%)	391 (62,0%)	386 (61,2%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Do badania włączono 631 chorych, wszyscy przyjęli $\geq 1$ dawkę leku i zostali włączeni do analiz. Przedwcześnie leczenie zakończono u 279 (44,2%) pacjentów; przyczyny: istotne klinicznie zmiany w parametrach laboratoryjnych (1,0%), AEs (5,9%), brak skuteczności leczenia na wczesnym etapie badania (5,9%), wycofanie zgody (9,7%), przyczyna nieznana (27,1%).				
<b>Skuteczność kliniczna, N = 631</b>	<p><b>PGA</b> wynik oceny, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na początku badania, N = 631: <ul style="list-style-type: none"> <li>– zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 3 (0,5%)</li> </ul> </li> </ul>				

**PASSION (publikacja *Thaçi 2016*; ATN117218)**

- umiarkowane: 215 (34,1%)
- ciężkie: 391 (62,0%)
- w 12 tygodniu, N = 631:
  - zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 200 (31,7%)
  - zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych, LOCF: 226 (35,8%)
  - ciężkie: 20 (3,2%)
- w 24 tygodniu, N = 631:
  - zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 188 (29,8%)
  - zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych, LOCF: 300 (47,5%)
  - ciężkie: 7 (1,1%)
  - ciężkie, LOCF: 58 (9,2%)
  - umiarkowane, LOCF: 127 (20,1%)
  - łagodne, LOCF: 146 (23,1%)
- czas leczenia do stwierdzenia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych: średnia 93,4 (SD: 51,14) dni, mediana 84 (zakres: 1-244)

**PaGA** wynik oceny, n (%):

- na początku badania, N = 631:
  - zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 1,0%
  - umiarkowane: 34,4%
  - ciężkie: 59,3%
- w 12 tygodniu, N = 631:
  - zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 18,1%
  - met. LOCF: 19,8%
- w 24 tygodniu, N = 631:
  - zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 19,5%
  - met. LOCF: 32,6%
- pogorszenie ciężkości choroby: 110 (17,4%)

Ocena **bólu** i **swędzenia** w skali **VAS**, wartości 0 – brak do 10 – bardzo silny, średnia (SD):

- **Ból:**
  - Na początku badania: 5,4 (3,05)
  - Tydzień 4: 3,2 (2,75)
  - Tydzień 12: 1,8 (2,12)
  - Tydzień 24: 1,6 (2,16)
- **Swędzenie:**
  - Na początku badania: 6,2 (3,03)
  - Tydzień 4: 4,0 (2,79)
  - Tydzień 12: 2,5 (2,49)
  - Tydzień 24: 2,1 (2,42)

**Niezdolność do pracy z powodu ciężkiego CHE**, n (%):

- Na początku badania: 78 (12,4%)
- Tydzień 24: 14 (2,2%)

**Absencja w pracy**, liczba kolejnych dni roboczych, średnia (SD):

- Na początku badania: 22,3 (29,01)
- Tydzień 24: 14,8 (8,09)

**Wpływ na upośledzenie zdolności do pracy osób obecnie czynnych zawodowo (z ang. *work incapacity/impairment*)**, ocena: brak/ silny/ bardzo silny wpływ:

- **Bardzo silny wpływ**, % chorych:
  - Na początku badania: 29,1%
  - Tydzień 12: 2,0%
  - Tydzień 24: 1,4%

**PASSION (publikacja *Thaçi 2016*; ATN117218)****Bezpieczeństwo,  
N = 631****Uwagi**

- **Silny wpływ**, % chorych:
    - Na początku badania: 49,4%
    - Tydzień 12: 10,6%
    - Tydzień 24: 8,5%
  - **Brak wpływu**, % chorych:
    - Na początku badania: 2,7%
    - Tydzień 12: 50,6%
    - Tydzień 24: 63,7%
- Ocena jakości życia wg skali **EQ-5D VAS**, wartości 0 – najgorsze możliwe do 100 – najlepsze możliwe zdrowie, średnia (SD):
- Na początku badania: 53,6 (23,55)
  - Tydzień 12: 75,6 (20,93)
  - Tydzień 24: 80,8 (19,23)
- Ocena jakości życia wg skali **EQ-5D utility scores**, wartości -0,205 – najgorsze możliwe do 1,0 – najlepsze możliwe zdrowie, średnia (SD):
- Na początku badania: 0,76 (0,252)
  - Tydzień 12: 0,93 (0,120)
  - Tydzień 24: 0,94 (0,118)
- Końcowa ocena skuteczności terapii** ocena: bardzo dobra/ dobra/ satysfakcjonująca/ umiarkowana/ zła/ brak) % leczonych:
- Wg lekarzy:
    - Bardzo dobra/ dobra: 57,4%
  - Wg pacjentów:
    - Bardzo dobra/ dobra: 53,6%
- Końcowa ocena tolerancji leku** ocena: bardzo dobra/ dobra/ satysfakcjonująca/ umiarkowana/ zła/ brak, % leczonych:
- Wg lekarzy:
    - Bardzo dobra/ dobra: 61,3%
  - Wg pacjentów:
    - Bardzo dobra/ dobra: 55,6%
- **≥ 1 AES:** 116 (18,4%)
  - **TRAEs:** 104 (16,5%)
  - **SAEs:** 8 (1,3%)
  - SAEs: łysienie, ból głowy, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, ból nerek, zawał mięśnia sercowego, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrost stężenia lipidów (n=1 dla każdego), wzrost stężenia trójglicerydów (n=2)
  - Zakończenie leczenia z powodu AEs: 45 (7,1%), najczęstsze: ból mięśni, depresja, hipercholesterolemia i nudności (n=4 dla każdego) i ból głowy (n=9)
  - Zakończenie leczenia z powodu TRAEs: 42 (6,7%)
  - **Zgony:** 0
- Badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej „*real-word observation*”; wszystkie analizy bazowały na obserwacjach dokonywanych w czasie wizyt; liczba chorych na poszczególnych wizytach różniła się; zgodnie z protokołem leczenie kończono w przypadku stwierdzenia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych
- Okres obserwacji wynosił do 24 tygodni, mógł być krótszy jeśli lekarz lub pacjent zdecydowali o przedwczesnym zakończeniu badania
  - Badanie prowadzono w okresie od listopada 2011 do 30 czerwca 2013

3.9.13. FUGETTA

Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania FUGETTA.

FUGETTA (publikacja Augustin 2016; ATN17332)					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia; <i>post-marketing</i>		<b>Okres obserwacji</b>	Do 24 tygodni	
<b>Skala NICE</b>	6/8		<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	264 (Niemcy)		<b>Sponsor</b>	Stiefel, GSK, Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Wszystkie dostępne dane uwzględniono w analizie. Wyniki zaprezentowano opisowo: zmienne ciągłe: średnia, mediana, SD; zmienne dichotomiczne: częstość występowania. Brakujące dane nie były uwzględnione w obliczeniach. Ocena skuteczności na podstawie wyników ostatniej obserwacji.				
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p>Leczenie prowadzone zgodnie z praktyką kliniczną, zależne od decyzji lekarza prowadzącego, zgodnie z niemieckimi wytycznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alitretynoina 30 mg doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni</li> <li>• alitretynoina 10 mg doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> bd.</p>				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężki CHE utrzymujący się od 3 miesięcy do 3 lat</li> <li>• Brak odpowiedzi na wcześniejsze miejscowe leczenie silnymi kortykosteroidami w maksymalnie dwóch cyklach</li> <li>• Ujemny wynik testu ciążowego wykonanego przed rozpoczęciem leczenia; test wykonywano następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz do 5 tygodni po jego zakończeniu</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Czas trwania CHE 3 lata, n (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku, n (%)
<b>Alitretynoina 30 mg/dzień</b>	581	49,3 (12,6)	309 (53%)	507 (87%)	393 (68%)
<b>Alitretynoina 10 mg/dzień</b>	77	49,4 (15,6)	36 (47%)	71 (92%)	44 (57%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Skryning: 763 chorych, otrzymanie $\geq 1$ dawki leku: 658, w tym n = 581 dawkę 30 mg i n = 77 dawkę 10 mg. Ukończenie 24 tygodni leczenia: 340 (52%), przedwczesne zakończenie leczenia: 298 (45%), utrata danych: 20 pacjentów.				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzyskanie odpowiedzi wg PGA (zupełne lub prawie pełne ustąpienia zmian chorobowych): 56% i 42%, odpowiednio w grupach 30 mg i 10 mg alitretynoiny</li> </ul> <p>Ocena skuteczności w skali <b>PGA*</b>, N = 549, dane ogółem dla całej populacji, bez względu na dawkę, ale w publikacji przedstawiono również osobno wyniki dla grupy przyjmującej lek w dawce 30 mg (n=38) i 10 mg (n=448):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tydzień 12, brakujące dane dla n = 76: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zupełne ustąpienie zmian („clear”): 11,8%</li> <li>○ Prawie pełne ustąpienie zmian („almost clear”): 22,8%</li> </ul> </li> </ul>				

**FUGETTA (publikacja Augustin 2016; ATN17332)****Bezpieczeństwo**

- Łagodne nasilenie: 32,1%
  - Umiarkowane nasilenie: 26,4%
  - Ciężkie nasilenie choroby: 6,8%
  - Tydzień 24, brakujące dane dla n = 71:
    - Zupełne ustąpienie zmian („clear”): 22,6%
    - Prawie zupełne ustąpienie zmian („almost clear”): 30,5%
    - Łagodne nasilenie: 25,7%
    - Umiarkowane nasilenie: 16,1%
    - Ciężkie nasilenie choroby: 5%
- DLQI, średnia (SD):**
- Na początku badania:
    - Grupa 30 mg: 14,61 (6,86)
    - Grupa 10 mg: 14,03 (7,45)
  - Tydzień 24:
    - Grupa 30 mg: 4,50 (5,5) – średnia zmiana -10,4 (8,04), 58% redukcja w stosunku do początku badania
    - Grupa 10 mg: 3,67 (4,1) – średnia zmiana -10,8 (7,29), 70% redukcja w stosunku do początku badania

Na końcu badania, ocena chorych: mały wpływ choroby na QoL.

**Niezdolność do pracy:** na wszystkich wizytach większość pacjentów (65% - 88%) zadeklarowało, że CHE nie wpływało na ich zdolność do pracy, a liczba dni zwolnień z pracy była podobna w obu grupach (mediana = 0)

**Końcowa ocena skuteczności przez pacjentów** w skali od zła do bardzo dobra, % chorych:

- Grupa 30 mg i 10 mg:
  - Dobra/ bardzo dobra: 69% i 62%

**Końcowa ocena skuteczności przez lekarzy** w skali od zła do bardzo dobra, % chorych:

- Grupa 30 mg i 10 mg:
  - Dobra/bardzo dobra: 72% i 69%
- AEs ogółem: 14,7% pacjentów, z podobną częstością w obu grupach, 14,4% i 16,7% dla dawek 30 mg i 10 mg
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 22 (3%), odpowiednio 20 (3%) i 2 (3%) w grupach 30 mg i 10 mg, w tym: ból głowy: n = 7, mdłości: n = 5, ból stawów: n = 3, depresja: n = 3, hipertrójglicerydemia: n = 3

**SAEs** niezwiązane z leczeniem/ niemożliwe do oceny związku z leczeniem, n:

- Parestezja: 1, prowadząca do zakończenia leczenia
- Dodatni wynik testu ciężarowego: 1, zakończenie leczenia

**Końcowa ocena tolerancji leku przez pacjentów** w skali od zła do bardzo dobra, % chorych:

- Grupa 30 mg i 10 mg:
  - Dobra/ bardzo dobra: 77% i 69%

**Końcowa ocena tolerancji leku przez lekarzy** w skali od zła do bardzo dobra, % chorych:

- Grupa 30 mg i 10 mg:
  - Dobra/ bardzo dobra: 81% i 73%

**Uwagi**

- Badanie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world study*)
- Badanie prowadzono w okresie od 1 kwietnia 2010 do 31 grudnia 2011
- Ocena EOT – na końcu leczenia – po 24 tygodniach i/lub po ustąpieniu CHE
- Ocena jakości życia – DLQI – mniejszy wynik oznacza mniejsze upośledzenie

3.9.14. Urrutia 2016

Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania Urrutia 2016.

Urrutia 2016					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, codzienna praktyka kliniczna		<b>Okres obserwacji</b>	06.2012 – 09.2012	
<b>Skala NICE</b>	6/8		<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	13 (Hiszpania)		<b>Sponsor</b>	Almirall, SA.	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Przedstawiono analizę opisową.				
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spośród 62 pacjentów, 52 (83,9%) otrzymało tylko 1 cykl leczenia alitretynoiną, 9 (14,5%) dwa cykle oraz 1 osoba (1,6%) otrzymała trzy cykle leczenia.</li> <li><b>Alitretynoina 10 lub 30 mg/dzień</b> : u większości pacjentów stosowano lek w dawce 30 mg/dzień: taką dawkę otrzymało 52 (83,9%) chorych w pierwszym cyklu oraz 6 (66,7%) w drugim cyklu leczenia, pacjent który wymagał 3 cykli leczenia również otrzymał dawkę 30 mg w ostatnim cyklu terapii</li> <li>U 1 (1,6%) chorego początkowa dawka 30 mg została zmniejszona do 10 mg z powodu bólu głowy, z kolei u innego chorego początkowa dawka 10 mg została zwiększona do 30 mg w 20 dniu badania. W czasie trwania drugiego cyklu, dawka leku została zmieniona na 30 mg co 48 godzin u 2 (22,2%) chorych.</li> <li>cykle różniły się długością w zależności od pacjenta i mediany czasu ich trwania wyniosły odpowiednio 15,9 (zakres: 2-82) tygodni oraz 8,3 (zakres: 4-65) tygodni w 1 oraz 2 cyklu; 3 cykle otrzymał tylko jeden chory i 3 cykl leczenia trwał u niego 65 dni;</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie, wg informacji z danych medycznych:</b> doustna antykoncepcja, n = 4 (kobiety w wieku rozrodczym); dodatkowe miejscowe leczenie (43,5% chorych): emolienty (n = 14, 22,6%), bardzo silne kortykosteroidy (z ang. <i>high-potent</i>) (n = 12, 19,4%), silne kortykosteroidy (z ang. <i>potent</i>) (n = 2, 3,2%), ogólnoustrojowe kortykosteroidy (n = 4, 6,5%).</p>				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy na CHE leczeni alitretynoiną w ramach publicznego systemu zdrowia w Hiszpanii</li> <li>Obecność na przynajmniej jednej wizycie kontrolnej, z danymi w dokumentacji medycznej</li> <li>Wiek &gt; 18 lat</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza innych niż CHE infekcji/ zaburzeń skórnych, które mogłyby wpływać na wyniki oceny odpowiedzi na leczenie alitretynoiną</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Kontakt z substancjami wywołującymi CHE, n (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku, n (%)
<b>Alitretynoina 30 mg/dzień</b>	62	52,73 (12,97)	29 (46,8%)	26 (41,9%)	18 (29,0%)
<b>Przeptyw chorych</b>	Skrining: N = 72, spełnienie kryteriów włączenia: n = 62, otrzymanie 1, 2 lub 3 cykli leczenia ALI: odpowiednio 52 (83,9%), 9 (14,5%), 1 (1,6%). Powody wykluczenia rekordów: zmiana diagnozy z CHE na łuszczycę w czasie leczenia (n = 1), dodatkowe leczenie łuszczycy (n = 1), przewlekły wyprysk umiejscowiony wyłącznie na stopach (n = 2), brak historii choroby pacjenta (n = 1), brak dokumentacji z okresu obserwacji (n = 5).				

**Urrutia 2016**

**Skuteczność kliniczna,  
N = 62**

Przedwczesne zakończenie leczenia: n = 19, przyczyny: utrata odpowiedzi na leczenie (n = 5), zaostrzenie CHE (n = 2), AEs (n = 2).

- Mediana i zakres [lata] czasu trwania leczenia w pierwszym cyklu: 15,9 (2-82), w drugim: 8,3 (4-65), trzeci cykl leczenia trwał 65 dni.
- Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) [dni]:
  - Pierwszy cykl: 35 (0-607)
  - Drugi cykl: 42 (0-61)
  - Trzeci cykl: 90 dni

Ocena odpowiedzi na leczenie:

- Pierwszy cykl, N = 62:
  - Poprawa: 49 (79%), u 10: zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian (z ang. *clear* lub *almost clear*).
  - Brak odpowiedzi na leczenie: 9 (14,5%)
  - Brak informacji o odpowiedzi na leczenie: 4 (6,4%)
- Drugi cykl, N = 9:
  - Poprawa: 4 (44,4%)
  - Brak odpowiedzi na leczenie: 1 (11,1%)
  - Brak informacji o odpowiedzi na leczenie: 4 (44,4%)
- Trzeci cykl, N = 1:
  - Kliniczna poprawa na pierwszej wizycie kontrolnej: 1 (100%)

**Czas pomiędzy 1 i 2 oraz 2 i 3 cyklem leczenia**, kolejno: 6,7 (SD: 8,9) miesięcy oraz 16 miesięcy.

Ocena **satysfakcji lekarzy** z leczenia alitretynołą:

- Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź: 91,7% dermatologów było usatysfakcjonowanych, dość usatysfakcjonowanych lub bardzo usatysfakcjonowanych
- Przestrzeganie zaleceń lekarza odnośnie dawkowania i odstępów czasowych stosowania leku było wyższe u pacjentów leczonych alitretynołą niż innymi lekami stosowanymi w leczeniu CHE w ocenie 91,7% dermatologów
- 83% dermatologów stwierdziło lepsze stosowanie się do zaleceń stosowania alitretynoiny niż innych leków przepisywanych na CHE
- 75% dermatologów oceniło, że pacjenci byli zdolni do powrotu do pracy szybciej po leczeniu alitretynołą niż w przypadku leczenia innymi lekami
- 2/3 ankietowanych lekarzy nie było zadowolonych z warunków, w jakich wydawali zalecenia i przepisywali lek pacjentom
- ≥ 1 AEs związane ze stosowaniem alitretynoiny: 27 (43,5%)
- Brak AEs: 17 (27,4%)
- Brak danych: 18 (29%)
- Wstrzymanie stos. alitretynoiny: n = 19

Najczęściej występujące **AEs powiązane z leczeniem**, % chorych:

- Ból głowy: 25,8%
- Zeskórnienie spojówek i nadmierne rogowacenie spojówek lub skóry: w obu przypadkach 4,8%
- Zmiany parametrów biochemicznych: 93,4%

**Bezpieczeństwo,  
N = 62**

Najczęstsze **zmiany parametrów laboratoryjnych\***, żadne nie było przyczyną zakończenia leczenia, % chorych:

- Hipercholesterolemia: 32,3%
- Hipertriglicydemia: 3,2%
- Hipercholesterolemia i hipertriglicydemia: 6,5%
- Zmiana liczby białych krwinek: 3,2%
- Wzrost stężenia hormonów stymulujących tarczycę: 3,2%

**Urrutia 2016**

<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperglikemia: 1,6%</li> <li>Badanie na wynikach medycznych chorych leczonych alitretynołą w okresie od lipca do września 2012</li> </ul>
--------------	--

**3.9.15. Politeik 2016**

Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania Politeik 2016.

Politeik 2016					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia, codzienna praktyka kliniczna		<b>Okres obserwacji</b>	wieloletnia obserwacja (retrospektywne dane kliniczne)	
<b>Skala NICE</b>	5/8		<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC	
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Holandia)		<b>Sponsor</b>	bd.	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Pacjenci leczeni zarówno acytretyną i alitretynołą analizowani byli w obu grupach. Retrospektywna analizę skuteczności w skali PGA po 3 miesiącach leczenia. Okresy leczenia &lt; 8 tygodni wykluczano z analizy skuteczności.</p> <p>Czas przyjmowania leku (z ang. <i>drug survival</i>), analizowany za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, definiowany jako liczba dni pierwszego okresu leczenia z dopuszczalnymi przerwami do 21 dni. Analizowano tylko pierwszy cykl leczenia. Dane cenzorowano dla chorych kontynuujących leczenie w momencie zamknięcia bazy danych oraz utraty z obserwacji.</p>				
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Alitretynoina 30 mg/dzień</b>, w przypadku wystąpienia AEs redukcja do dawki <b>10 mg/dzień</b>; czas leczenia od 12 do 24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli w ciągu 12 tygodni nie uzyskano żadnej odpowiedzi, leczenie przerywano. W przypadku nawrotu choroby po zakończeniu leczenia pacjent ponownie rozpoczynał leczenie. Czas do nawrotu choroby mierzono od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie do ponownego rozpoczęcia leczenia lub do powrotu objawów ciężkiego CHE.</li> <li>Acytretyna 20-30 mg/dzień</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> miejscowe średnio silne kortykosteroidy oraz emolienty.</p>				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kliniczna diagnoza ciężkiego CHE trwającego ≥ 3 miesiące</li> <li>Leczenie CHE acytretyną w okresie 01.01.1994 – 01.08.2015 i/lub alitretynołą w okresie 01.09.2013 – 01.08.2015</li> <li>Chorzy identyfikowani na podstawie kodu ICD-10: XII-L20, L23, L24, L25 oraz parametrów laboratoryjnych: stężenie lipidów we krwi i czynność wątroby</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Łuszczyca dłoni i stóp (z ang. <i>psoriasis palmoplantaris</i>) i łuszczyca na każdym innym obszarze ciała</li> <li>Przeważające AZS</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	AZS w wywiadzie, n (%)	Typ hiperkeratocyczny wyprysku, n (%)



Politek 2016

<b>Alitretynoina</b>	95	51,40 (14,08)	58 (61,1%)	42 (44,2%)	41 (43,2%)
<b>Acytretyna</b>	109	53,05 (12,32)	38 (34,86%)	22 (20,2%)	73 (67,0%)

**Przebieg chorych**

Alitretynoinę w pierwszym okresie leczenia przepisano 95 chorym. Po 12, 24, 36 tygodniach i 1 roku lek kontynuowało odpowiednio 69,3%, 45,1%, 19,6% i 7,0% chorych. Powody przerwania leczenia: brak skuteczności: 18 (18,9%), AEs: 24 (25,3%), AEs i brak skuteczności: 4 (4,2%), ustąpienie objawów choroby: 26 (27,4%), inne powody: 9 (9,5%).

Acytretynę w pierwszym okresie leczenia przepisano 105 chorym. Po 12, 24, 36 tygodniach i 1 roku lek kontynuowało odpowiednio 74,3%, 45,5%, 33,8%, 23,2%. Powody przerwania leczenia: brak skuteczności: 19 (17,4%), AEs: 41 (37,6%), AEs i brak skuteczności: 6 (5,5%), ustąpienie objawów choroby: 26 (23,9%), inne powody: 9 (8,3%).

Łączna liczba lat leczenia alitretynołą: 39,5, acytretyną: 89,8. Najkrótsze leczenie alitretynołą trwało 1 dzień, najdłuższe 1,8 lat.

Czas leczenia acytretyną: (zakres: 3 dni-10,3 lat).

W momencie cenzorowania danych – sierpień 2015 roku – 11 (11,6%) pacjentów wciąż stosowało leczenie ALA, żaden z pacjentów nie stosował acytretyny.

**Alitretynoina**

**PGA, % chorych\*:**

- 1: 51,6%
- 2: 18,9%
- 3: 8,4%

**Całkowity okres przyjmowania leku** (z ang. "overall" drug survival duration): mediana (95% CI) [lata]: 0,38 (0,30; 0,47)

26 pacjentów (27,4%) **zakończyło przedwcześnie leczenie** ze względu na stwierdzenie **zpełnego lub prawie zpełnego ustąpienia zmian** (z ang. "clear lub almost clear") W tej grupie 2 (7,7%) pacjentów utracono z obserwacji.

**Nawrót choroby:** 9 (34,6%), u 6 ponownie rozpoczęto leczenie.

Mediana czasu do nawrotu choroby i/lub ponownego rozpoczęcia leczenia wyniosła 3 miesiące; u n = 5 (19,2%) nawrót wystąpił w okresie < 3 miesiące. U 14 pacjentów (53,8%) CHE był kontrolowany w czasie *follow-up* przez okres od 2 miesięcy do > 1 rok.

**Skuteczność kliniczna**

**Acytretyna**

**PGA, % chorych\*:**

- 1: 47,7%
- 2: 22,0%
- 3: 10,1%

**Całkowity okres przyjmowania leku** (z ang. "overall" drug survival duration): mediana (95% CI) [lata]: 0,40 (0,29; 0,81)

26 (23,9%) pacjentów **zakończyło przedwcześnie leczenie** ze względu na stwierdzenie **zpełnego lub prawie zpełnego ustąpienia zmian** (z ang. "clear lub almost clear") W tej grupie 8 (30,8%) pacjentów utracono z obserwacji.

**Nawrót choroby:** 7 (26,9%)

Mediana czasu do nawrotu choroby i/lub ponownego rozpoczęcia leczenia wyniosła 4 miesiące.

U 10 pacjentów (38,5%) CHE był kontrolowany w okresie *follow-up* od 1 miesiąca do < 1 roku.

Politek 2016

	<p>* A epizody leczenia trwające krócej niż 8 tygodni nie uwzględniono w analizie PGA, dlatego suma zawartości procentowych nie równa się 100%. W publikacji podano także wyniki skuteczności w warstwach wyodrębnionych ze względu na typ CHE.</p>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Alitretynoina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs 62 chorych (65,3%)</li> <li>• <b>Redukcja dawki z powodu AEs:</b> 23 (24,2%) (do 10 lub 20 mg/dzień)</li> <li>• <b>Zakończenie leczenia z powodu AEs:</b> 28 (29,5%)</li> <li>• Depresja lub objawy związane z depresją: 8 (8,4%), zachowania samobójcze: n = 1, ustąpiły po zakończeniu leczenia</li> </ul> <p>Najczęściej występujące AEs prowadzące do <b>przerwania leczenia</b>, % chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ból głowy: 14,7%</li> <li>• Objawy ze strony układu pokarmowego: 9,5%</li> <li>• Hipertriglicydemia: 3,2%</li> </ul> <p><b>Acytretyna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs: 59 chorych (54,1%)</li> <li>• <b>Redukcja dawki z powodu AEs:</b> 22 (20,2%)</li> <li>• <b>Zakończenie leczenia z powodu AEs:</b> 47 (43,1%)</li> <li>• Depresja lub objawy związane z depresją: 4 (3,7%)</li> </ul> <p>Najczęściej występujące AEs prowadzące do <b>przerwania leczenia</b>, % chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suchość błon śluzowych: 12,8%</li> <li>• Ból głowy: 7,3%</li> <li>• Utrata włosów: 4,6%</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w raporcie opis powyższego badania oraz wyniki dotyczące alitretynoiny przedstawiono w rozdziale opisującym badania bez randomizacji dla tego leku, a wyniki dotyczące acytretyny – w rozdziale opisującym badania dla komparatorów</li> <li>• chorzy otrzymujący oba leki byli analizowany w obydwu grupach</li> <li>• Klasteryzowana skala PGA mieści się w zakresie 1;3: 1 – dobry efekt leczenia, 2 – umiarkowany efekt leczenia, 3 – brak poprawy/ pogorszenie</li> </ul>

3.9.16. TOCCATA

Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania TOCCATA.

TOCCATA (publikacja Diepgen 2012; ATN117218)			
Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	<b>Okres obserwacji</b>	Do 24 tygodni
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (Niemcy)	<b>Sponsor</b>	Basilea Pharmaceutica Germany
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	W analizie wykorzystano wszystkie dane pacjentów, również dla tych, którzy wcześniej zakończyli leczenie. Wyniki przedstawiono opisowo: dla danych ciągłych: liczba, średnia, SD, wartość min., kwantyl 5% i 25%, mediana, kwantyl 75% i 95% oraz wartość max. Brakujące dane nie były brane pod uwagę. Dane dychotomiczne prezentowano w postaci wartości liczbowej i %.		

**TOCCATA (publikacja Diepgen 2012; ATN117218)**

<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p>W badaniu obecna jedna grupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>alitretynoina 30 lub 10 mg doustnie/dzień przyjmowana przez okres do 24 tygodni. W przypadku stwierdzenia zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia objawów od 12 tygodnia leczenie mogło zostać zakończone</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> stosowanie pewnych dodatkowych leków (nie sprecyzowano dokładnie jakich) było dozwolone, np. stosowanie środków przeciwbólowych</p>				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężki CHE trwający <math>\geq 3</math> miesiące lub wystąpienie <math>\geq 2</math> zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy</li> <li>Brak odpowiedzi na wcześniejsze miejscowe leczenie silnymi kortykosteroidami</li> <li>Wykonanie tekstu ciążyowego, odbycie konsultacji związanej z zapobieganiem ciąży, stosowanie skutecznej antykoncepcji przez okres do 1 miesiąca po ukończeniu leczenia</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Długotrwałe gojenie się ran po poprawnie przeprowadzonym miejscowym leczeniu kortykosteroidami</li> <li>Aktywne współtowarzyszące ciężkie choroby skóry oraz ostre infekcje skórne wpływające na obraz kliniczny</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Ciężki CHE, n (%)	Typ hiperkeratyczny wyprysku, n (%)
<b>Alitretynoina 30 mg/dzień</b>	680	49,9 (12,6)	375 (56%)	bd. (64,5%)	437/668 (65%)
<b>Przeptyw chorych</b>	<p>Do badania włączono 680 chorych; ponad 91% pacjentów rozpoczęło leczenie dawką 30 mg/dzień, 375 (prawie 75%) pozostało w tym schemacie dawkowania przez cały okres leczenia; 333 (49%) ukończyło badanie przedwcześnie, przyczyny: uzyskanie odpowiedzi „clear” lub „almost clear” (n = 150), decyzja pacjenta (n = 84), brak skuteczności (n = 60), AEs (n = 42), zmiany parametrów laboratoryjnych (n = 21), brak powrotu na wizyty (n = 17) oraz inne powody (n = 48) Pozostali: 347 (51%) ukończyli badanie w zaplanowanym w protokole czasie; w analizie skuteczności – w skali PGA, met. LOCF, uwzględniono dane 672 pacjentów.</p>				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>PGA [LOCF], % pacjentów:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 31,4%</li> <li>prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych: 25,3%</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Czas trwania leczenia</b> (mediana): 153 dni, krótszy u osób z krótszym czasem trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia (brak oceny istotności)</p>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Końcowa ocena lekarzy dot. skuteczności i tolerancji leku:</b> „dobra/bardzo dobra” u ok. 80% pacjentów, <b>ocena pacjentów:</b> ok. 75%</li> <li><b>Przestrzeganie zaleceń lekarskich (ang. compliance),</b> oceniane na każdej wizycie przez lekarzy, było w 90% przypadków „dobre”</li> </ul> <p>AEs związane ze stos. leczeniem: 298 zdarzeń u 23% leczonych.</p> <p><b>AEs, % chorych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ból głowy: 7,5%</li> <li>Wzrost stężenia trójglicerydów: 4,9%</li> <li>Wzrost stężenia cholesterolu: 3,8%</li> <li><b>SAEs:</b> 4 (0,6%): obrzęk limfatyczny, paranoja, zapalenie jelita grubego i odbytnicy (z ang. <i>recto-sigmoiditis</i>), obrzęk tkanek miękkich</li> <li><b>Zakończenie leczenia z powodu AEs:</b> n = 42</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie prowadzono od listopada 2008 do marca 2010</li> <li>Chorych do badania włączało 349 dermatologów</li> </ul>				

**TOCCATA (publikacja Diepgen 2012; ATN117218)**

- Wszystkie analizy bazowały na obserwacjach dokonywanych w czasie wizyt; liczba chorych na poszczególnych wizytach różniła się; zgodnie z protokołem leczenie kończono w przypadku osiągnięcia wyniku czyste/prawie czyste.
- Heterogeniczność choroby w badaniu odzwierciedla fakt, iż u 96% leczonych CHE dotyczyło obu dłoni, a u 40% również stóp. Po zakończeniu leczenia, w okresie follow-up wykazano, iż u blisko 200 pacjentów z wynikiem leczenia „clear” lub „almost clear”, u których CHE dotyczyło zarówno rąk i stóp, w 60 procentach przypadków stwierdzono porównywalne efekty leczenia na dłoniach i stopach. Na tej podstawie można wyciągnąć wniosek, iż **wyniki skuteczności leczenia CHE u pacjentów, u których choroba dotyczyła oprócz powierzchni dłoni także powierzchnię stóp i inne, zostały podane dla efektów leczenia CHE na wyłącznie dłoniach.**
- Wyniki skuteczności zostały przedstawione także w warstwach wyodrębnionych na podstawie morfologicznego typu CHE, jak i czasu trwania choroby, jednak nie są one przedmiotem tego raportu

**3.9.17. Morris 2016**

Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania Morris 2016.

Morris 2016	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie typu post marketing <i>post marketing surveillance</i> , ocena bezpieczeństwa
<b>Skala NICE</b>	nie dotyczy
<b>Liczba ośrodków</b>	Brak danych
<b>Okres obserwacji</b>	Od 5 października 2008 do 31 lipca 2014
<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVC
<b>Sponsor</b>	GlaxoSmithKline
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Przedstawiono analizę opisową.
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	Nie przedstawiono szczegółów (alitretynoina stosowana u pacjentów z ciężkim przewlekłym CHE)
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężki przewlekły wyprysk rąk</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie przedstawiono</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	Nie przedstawiono. Baza danych obejmowała informacje o zdarzeniach niepożądanych zgłoszonych dla 1794 chorych
<b>Przeptyw chorych</b>	Nie dotyczy
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zarejestrowano w bazie 3887 zdarzeń niepożądanych, zgłaszanych dla 1794 pacjentów leczonych alitretynoina. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bóle głowy/migreny (n = 518 [28,9%] chorych),</li> <li>○ dyslipidemia (n = 287 [16,0%] chorych),</li> <li>○ depresja oraz związane z nią objawy (n = 147 [8,2%] chorych),</li> <li>○ nudności (n = 88 [4,9%] chorych)</li> <li>○ zaburzenia widzenia i związane z nimi objawy (n = 93 zdarzeń zgłaszanych przez 83 [4,6%] pacjentów)</li> </ul> </li> </ul>

**Morris 2016**

<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Z kolei rzadko raportowanymi zdarzeniami były:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zaczerwienienie (<i>flushing</i>, n = 58 [3,2%] pacjentów),</li> <li>○ rumień (n = 38 [2,1%] pacjentów),</li> <li>○ wzrost aktywności kinazy kreatynowej we krwi (n = 37 [2,1%] pacjentów)</li> <li>○ suchość warg (n = 18 [1,0%] pacjentów).</li> </ul> </li> <li>• badanie postmarketingowe – przedstawiono dane odnośnie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów po wprowadzeniu na rynek alitretynoiny (październik 2008-lipiec 2014)</li> </ul>
--------------	---

**3.9.18. Granlund 1996**

Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Granlund 1996.

<b>Granlund 1996 (Granlund 1996, Granlund 1997)</b>		<b>Metodyka</b>	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	4 tyg. faza wstępna + 6-12 tyg. leczenia (6 tyg. terapii w przypisanej grupie, po nich chorzy z powodzeniem leczenia przechodili do 6-miesięcznego okresu dodatkowej obserwacji, a pacjentom z niepowodzeniem terapii zmieniano ją na leczenie z drugiej grupy na kolejne 6 tygodni) + 6 miesięcy dodatkowej obserwacji (lub do momentu stwierdzenia nawrotu choroby)
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOT-MiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Finlandia)	<b>Sponsor</b>	Sandoz Pharmaceuticals i grant Finska Läkaresällskapet
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby. Przyjęto poziom istotności statystycznej p = 0,05.</p> <p>W badaniu obecne 2 grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna – doustnie w dawce 3 mg/kg/dzień (miękkie żelatynowe kapsułki zawierające 25, 50 i 100 mg cyklosporyny) + miejscowo PBO w postaci kremu (<i>Diprobase</i>)</li> <li>• BDP (17,21-dipropionian betametazonu) – krem 0,05%, stosowany miejscowo + PBO w postaci doustnych kapsułek niezawierających cyklosporyny</li> </ul>		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p>Dzienna dawka podania doustnego była rozdzielona na dwie, które chory otrzymywał wraz z posiłkiem; w tym samym czasie stosowano także kremy.</p> <p>W przypadku stwierdzenia AEs, które oceniono jako związane z cyklosporyną, terapia ta była przerywana lub redukowano stosowaną dawkę tego leku, zgodnie ze standardowymi procedurami zastosowanymi we wcześniejszych badaniach.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> dozwolono stosowanie emolientów.</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obojga płci</li> <li>• wiek: 18-70 lat</li> <li>• ciężki przewlekły wyprysk rąk, występujący nieprzerwanie od ≥ 6 miesięcy</li> <li>• chorzy rekrutowani z jednego uniwersyteckiego szpitala dermatologicznego między kwietniem 1992 a sierpniem 1993</li> </ul>		

**Granlund 1996 (Granlund 1996, Granlund 1997)**

<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• znaczące upośledzenie i nieodpowiednia odpowiedź na leczenie konwencjonalne np. chlorowcowane miejscowe kortykosteroidy stosowane przez co najmniej 3-4 tygodnie i/lub PUVA i unikanie istotnych alergenów kontaktowych</li> <li>• inna choroba skóry (np. łuszczyca) stwierdzona na podstawie badań histopatologicznych</li> <li>• leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni bądź miejscowymi kortykosteroidami lub promieniowaniem ultrafioletowym w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania             <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne standardowe kryteria wykluczenia stosowane przy terapii cyklosporyną</li> </ul> </li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Wcześniejsze leczenie	Typ CHE
cyklosporyna	20	36 (9)	7 (35%)	ogólnoustrojowymi steroidami: 18 (90%) PUVA: 18 (90%)	pechęrzykowy: 4 (20%) suchy/hiperkeratynotyczny: 16 (80%)
BDP	21	40 (11)	11 (52,4%)	ogólnoustrojowymi steroidami: 18 (85,7%) PUVA: 17 (81,0%)	pechęrzykowy: 5 (23,8%) suchy/hiperkeratynotyczny: 16 (76,2%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	<p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych pacjentów między analizowanymi grupami (cyklosporyna vs BDP), z wyjątkiem częstości stosowania antybiotyków przed włączeniem do próby.</p>				
<b>Przeptyw chorych</b>	<p>do badania włączono 41 pacjentów, w I etapie próby udział w badaniu przerwał 6 chorych (z powodu naruszenia protokołu, wystąpienia AEs i niepowodzenia terapii – po 2 chorych; chorzy wykluczeni z powodu naruszenia protokołu zostali poddani randomizacji, ale zostali wykluczeni z powodu niezdolności do uczestnictwa; 1 chory przerwał udział w badaniu już w fazie wstępnej); autorzy podali, że częstość przerwania udziału w badaniu z powodu AEs i niepowodzenia terapii była podobna w analizowanych grupach; dodatkowo 1 z pacjentów przerwał terapię podczas II etapu badania (niezdolność do uczestnictwa w wizytach kontrolnych), więc próbę ukończyło 34 chorych (16 w grupie cyklosporyny, a 18 w grupie BDP)</p>				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklosporyna (I etap badania, N = 16):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ powodzenie terapii: 8 (50%)</li> <li>○ powodzenie terapii – chorzy ze rozpoznanymi alergiami kontaktowymi vs pacjenci bez nich: 1/4 (25%) vs 7/12 (58,3%)</li> <li>○ powodzenie terapii – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii PUVA: 0 (0%) – u 1 chorego stwierdzono niepowodzenie, a u innego pacjenta terapię przerwano po 2 tygodniach z powodu AEs</li> <li>○ punktacja oceniająca aktywność choroby: średnio z 12,9 na 7,3, średnia zmiana -6 (SD: 4,3), 57% wartości wyjściowej, p &lt; 0,001</li> <li>○ ponadto stwierdzono istotną statystycznie redukcję w ocenie rozległości zmian skórnych, występowaniu swędzenia, użyciu emolientów oraz zaburzeniach snu</li> <li>○ maksymalną efektywność stwierdzono po pierwszych dwóch tygodniach leczenia</li> <li>○ za dobrą lub bardzo dobrą skuteczność terapii oceniło 60% chorych (tą samą częstość stwierdzono w ocenie wykonanej przez badaczy)</li> </ul> </li> <li>• cyklosporyna po niepowodzeniu BDP (II etap badania, N = 15):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ powodzenie terapii: 6 (67%)</li> <li>○ stwierdzono poprawę wszystkich ocenianych punktów końcowych skuteczności</li> </ul> </li> </ul>				

**Granlund 1996 (Granlund 1996, Granlund 1997)****Bezpieczeństwo****Uwagi**

- o w porównaniu do 6. tygodnia, kiedy zakończono terapią BDP
  - o istotna redukcja dotyczyła oceny aktywności choroby i zaburzeń snu – odpowiednio średnia zmiana i SD: -3,3 (3,4),  $p < 0,01$  i -16 (21),  $p < 0,05$
  - o za dobrą lub bardzo dobrą skuteczność terapii oceniło 50% chorych (75% w ocenie wykonanej przez badaczy)
- ocena nawrotu (u pacjentów, którzy I etap badania zakończyli powodzeniem terapii,  $N = 8$ ):
  - o po okresie 2 tygodni nawrót stwierdzono u 4 (50%) chorych
  - o po 24 tygodniach obserwacji nawrotu nie stwierdzono u 1 pacjenta
- w grupie 28 pacjentów, którzy w próbie otrzymali cyklosporynę jakiegokolwiek AEs stwierdzono u 19 (67,9%) chorych; najczęściej: AEs związane z układem pokarmowym, parestezje i ból głowy
- nie stwierdzono przypadków nadciśnienia oraz zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi poza wartości określające normy
- żaden chory nie musiał przerwać terapii z powodu nadciśnienia lub niewydolności nerek
- u dwóch pacjentów leczonych cyklosporyną odnotowano wzrost stężenia kreatyniny we krwi o więcej niż 30% powyżej wartości wyjściowych
- tolerancja leku została oceniona jako dobra lub bardzo dobra przez 80% chorych w I etapie badania oraz przez 92% chorych w II etapie (podobną ocenę wydali badacze)
- 1 chory leczony cyklosporyną przerwał terapię z powodu zawrotów głowy, wymiotów i obrzęku twarzy
- w niniejszym raporcie z uwagi na zastosowanie w próbie jako komparatora miejscowo stosowanego BDP próbę opisano jako badania bez randomizacji, w którym wyróżniono dwie kohorty: pacjentów, którzy byli leczeni od razu cyklosporyną (wykorzystano dane z I etapu próby) i pacjentów, którym po niepowodzeniu BDP włączono terapię cyklosporyną (wykorzystano dane z II etapu próby)
- badania rozpoczęła 4-tygodniowa faza wstępna (*run-in*), następnie po niej rozpoczęła się I etap badania, w którym chorzy byli leczeni cyklosporyną lub BDP przez 6 tygodni, po 6 tygodniach terapii pacjenci z powodzeniem stosowanego leczenia przechodzili od razu do 6-miesięcznej fazy dodatkowej obserwacji, natomiast pacjenci z niepowodzeniem terapii otrzymywali przez kolejne 6 tygodni leczenie z drugiej grupy wyróżnionej w badaniu i dopiero po nich byli obserwowani przez 6 miesięcy; dodatkowa obserwacja kończyła się w momencie stwierdzenia u pacjenta nawrotu choroby
- ocena stanu pacjenta była przeprowadzana zawsze przez jednego badacza – natomiast ogólnie taką ocenę wykonywało tylko dwóch badaczy
- powodzenia terapii zdefiniowano jako redukcja punktacji oceniającej aktywność choroby do  $\leq 50\%$  wyjściowej
- nawrót choroby zdefiniowano jako wzrost punktacji oceniającej aktywność choroby i/lub stopień rozległości choroby (z ang. *extent of disease*) do  $\geq 75\%$  wyjściowej; nawrót oceniano jedynie u pacjentów, którzy I etap próby zakończyli powodzeniem terapii
- w ocenie skuteczności uwzględniono chorych, którzy ukończyli badania (16 osób leczonych cyklosporyną podczas I etapu i 8 podczas II etapu)

3.9.19. Oosterhaven 2017

Tabela 116. Charakterystyka (critical appraisal) badania Oosterhaven 2017.

Oosterhaven 2017					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>	zakres czasowy włączania dokumentacji medycznej: styczeń 2000 – 16 grudnia 2015	
<b>Skala NICE</b>	4/8		<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Holandia)		<b>Sponsor</b>	bd.	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	W publikacji do badania nie sprecyzowano takich informacji.				
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 1 grupa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• azatiopryna; średnia dawka w momencie rozpoczęcia terapii wynosiła 50 (SD: 0) mg/dzień, natomiast w momencie zakończenia leczenia 100 (SD: 75) mg/dzień</li> </ul> <b>Dodatkowe leczenie:</b> u 13 (43,3%) chorych stosowano doustne kortykosteroidy.				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli chorzy z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk</li> <li>• wcześniejsze leczenie azatiopryną</li> <li>• dopuszczano chorych ze współistniejącym łagodnym atopowym zapaleniem skóry</li> <li>• zakres czasowy włączania dokumentacji medycznej: styczeń 2000 – 16 grudnia 2015</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Atopowe zapalenie skóry (%)	Średni czas trwania terapii (SD) [miesiące]
<b>azatiopryna</b>	30	50,0 (14,2)	15 (50,0%)	16 (53,3%)	1,98 (7,43)
<b>Przeływ chorych</b>	do badania włączono 30 pacjentów, 17 (56,7%) z nich zakończyło terapię przed 3 miesiącem leczenia (15 z powodu AEs, a 2 zostało utraconych z obserwacji); w okresie od 3 miesięcy do 1 roku leczenia terapię zakończyło kolejnych 7 (23,3%) chorych (4 z powodu braku odpowiedzi, 2 zostało utraconych z obserwacji, 1 z powodu braku odpowiedzi i AEs); w ciągu 2. roku leczenie zakończyło 2 chorych (1 z powodu remisji, 1 z powodu własnej decyzji); w okresie 3. do 6. roku terapię zakończyło 2 pacjentów (1 został utracony z obserwacji, 1 z powodu własnej decyzji), dodatkowo jeden z pacjentów był cenzorowany w 3. roku terapii, gdyż wykazywał wtedy pełną odpowiedź ( <i>full clearance</i> ), w momencie zamknięcia bazy danych 1 pacjent nadal otrzymywał azatioprynę (w 6. roku leczenia)				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w 3. miesiącu leczenia zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian lub zmiany umiarkowane (PGA1) stwierdzono u 7 (2,3%) pacjentów, umiarkowaną poprawę (PGA2) u 5 (16,7%) chorych, a brak zmian lub ich pogorszenie (PGA3) u 1 (3,3%) pacjenta</li> <li>• w badaniu nie stwierdzono szkodliwych (<i>harmful</i>) AEs</li> </ul>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs prowadzące do przerwania leczenia: 16 (53,3%), w tym AEs związane z przewodem pokarmowym (26,7%), objawy grypopodobne (6,7%), ból stawów (6,7%), ból głowy (3,3%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (16,7%), zmęczenie (3,3%), obniżone stężenie hemoglobiny (3,3%), nieokreślone AE (3,3%)</li> </ul>				



**Oosterhaven 2017**

<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatkowo podano, że u 6 chorych wystąpiły AEs nieprowadzące do przerwania terapii</li> <li>• w analizie uwzględniano jedynie dane odnośnie pierwszego leczenia azatiopryną odnalezione w przeglądanej dokumentacji medycznej pacjentów</li> <li>• w publikacji zaznaczono, że większość chorych stosowała wcześniej leczenie immunosupresyjne</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg PGA skategoryzowano w następujący sposób: PGA1 – dobra poprawa, PGA2 – umiarkowana poprawa, PGA3 – brak zmian lub pogorszenie             <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ocenie jakości badania nie przyznano punktów z uwagi na to retrospektywny i jednośrodkowy charakter próby, ponadto w publikacji nie podano, aby rekrutacja chorych odbywała się w sposób konsekwentny i nie przedstawiono w niej analizy wyników w warstwach</li> </ul> </li> </ul>
--------------	--

3.9.20. **Tan 2015**

Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tan 2015.

<b>Tan 2015 (CT01545284)</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej i zaślepienia	<b>Okres obserwacji</b>	24 tygodnie okres trwania badania: marzec 2012 – wrzesień 2013
<b>Skala NICE</b>	5/8	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	2 (Kanada)	<b>Sponsor</b>	Tribute Pharmaceuticals
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby.            Przyjęto poziom istotności statystycznej <math>p = 0,05</math>.</p> <p>W badaniu obecne 1 grupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acytretyna w dawce początkowej 10 mg/dzień, dawka mogła być zwiększona do 30 mg/dzień w przypadku dobrej tolerancji leku przez chorego w ciągu pierwszych 4 tygodni; lek podawano przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wg PGA w 12. tygodniu</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> nie sprecyzowano.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni i kobiety w wieku pomenopauzalnym</li> <li>• przewlekły wyprysk rąk, występujący od <math>\geq 6</math> miesięcy</li> </ul>		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba w stopniu ciężkim (definiowana wg PGA jako zaangażowanie <math>\geq 30\%</math> najbardziej zajętej zmianami chorobowymi ręki w postaci pęknięć, obrzęków, przekrwień oraz świądu/bólu, ocenionych jako ciężkie w skali od 0 do 4 oraz rumienia, hiperkeratozy/lichenizacji i/lub łuszczenia, ocenionych jako umiarkowane do ciężkich</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne choroby skóry (np. łuszczyca), które mogłyby wpłynąć na ocenę efektywności leku</li> <li>• stosowanie ogólnoustrojowych retinoidów lub metotreksatu w ciągu 24 tygodni, fototerapii w ciągu 4 tygodni lub innych doustnych terapii wykorzystywanych w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk oraz miejscowych terapii w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania</li> <li>• aktywna depresja i choroba zapalna jelit</li> </ul>		

Tan 2015 (CT01545284)

Charakterystyka populacji	N	Średnia ocena rumienia wg mTLSS (SD) [pkt]	Średnia ocena łuszczenia wg mTLSS (SD) [pkt]	Średnia ocena hiperkeratozy/lichenizacji wg mTLSS (SD) [pkt]	Średnia ocena przekrwienia wg mTLSS (SD) [pkt]	Średnia ocena pęknięć wg mTLSS (SD) [pkt]
acytretyna	9	2,00 (0,50)	2,44 (0,53)	2,44 (0,53)	0,67 (0,71)	2,56 (0,73)
Przeływ chorych	Do badania włączono 9 pacjentów, 3 z nich (33%) nie ukończyło badania – 1 z powodu braku efektywności, 1 z powodu zrezygnowania bez podania konkretnego powodu i 1 z powodu nasilenia zapalenia skóry na twarzy					
Skuteczność kliniczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian wg PGA: 33,3% (95% CI: 9-69%)</li> <li>• zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych lub zmiany umiarkowane wg PGA: 44% (95% CI: 15-77%)</li> <li>• odnotowano istotną poprawę zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS): -45%, -6,3 (SD: 4,7), p = 0,02</li> <li>• nie stwierdzono istotnych zmian odnośnie oceny stopnia zaawansowania choroby (p = 0,69)</li> </ul>					
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwowane zdarzenia niepożądane były zgodne ogólnym profilem bezpieczeństwa acytretyny <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych</li> </ul> </li> <li>• dawka acytretyny została zwiększona do 30 mg/dzień u 7 chorych</li> </ul>					
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w ocenie jakości badania nie przyznano punktów z uwagi na to, że w publikacji nie podano, aby rekrutacja chorych odbywała się w sposób konsekwentny i nie przedstawiono w niej analizy wyników w warstwach</li> </ul>					



### 3.10. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	4
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	4
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	4
Tabela 4. Schemat PICOS.....	4
Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych; Blair 2016, Garnock-Jones 2009; ALI. ....	4
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. ....	4
Tabela 7. Ocena jakości badań z randomizacją włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa alitretynoiny (10 lub 30 mg) vs placebo. ....	4
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniach RCT włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. ....	4
Tabela 9. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. ....	4
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. ....	4
Tabela 11. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania alitretynoiny w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. ....	4
Tabela 12. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami oceny zmian chorobowych wg skali PGA; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania BACH, HANDEL i Ruzicka 2004.....	4
Tabela 13. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami oceny zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych próby BACH; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie BACH.....	4
Tabela 14. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami oceny zmian chorobowych wg skali PaGA; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.....	4
Tabela 15. Zmiana skali mTLSS; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 16. Zmiana rozległości zmian chorobowych; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.....	4
Tabela 17. Liczba i odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych, u których wystąpił nawrót objawów; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.....	4
Tabela 18. Czas do nawrotu choroby; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 19. Czas trwania odpowiedzi; alitretynoina 30 mg vs placebo; badanie HANDEL. ....	4

Tabela 20. Ocena wpływu na pracę z wykorzystaniem kwestionariusza WLQ; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie BACH. ....	4
Tabela 21. Ocena wpływu na pracę i codzienną aktywność z wykorzystaniem kwestionariusza WPAI; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie BACH. ....	4
Tabela 22. Liczba i odsetek chorych z niekorzystnymi zmianami w punktacji CES-D; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie BACH. ....	4
Tabela 23. Zmiana punktacji skali CES-D; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie BACH. ....	4
Tabela 24. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono jakiekolwiek AEs; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych przerywających terapię z powodu AEs; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 26. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono jakiekolwiek AEs; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie BACH. ....	4
Tabela 27. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono AEs związane z leczeniem; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 28. Liczba i odsetek zgonów; alitretynoina 30 mg vs placebo; badanie HANDEL. ....	4
Tabela 29. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono ból głowy; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 30. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zakażeń górnych dróg oddechowych; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zapalenie śluzówki nosa i gardła; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono grypę; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono rumień; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono nudności; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zaczerwienienie; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których stwierdzono zwiększony poziom trójglicerydów we krwi; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 37. Pozostałe AEs; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Tabela 38. Charakterystyka metodyki badania Bissonnette 2010, włączonego do oceny efektywności porównania reterapii alitretynoiną w dawce 10 mg lub 30 mg z placebo. ....	4
<i>Tabela 39. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Bissonnette 2010 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. ....</i>	<i>4</i>

Tabela 40. Przepływ chorych w badaniu Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 41. Kryteria selekcji chorych w badaniu BACH i Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 42. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 43. Opis interwencji stosowanej w badaniu Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg PGA; ALI 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 45. Odsetek chorych z poszczególnymi kategoriami oceny zmian chorobowych wg skali PGA w poszczególnych punktach czasowych; alitretynoina 30 mg; badanie Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 46. Liczba i odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg skali PaGA; alitretynoina 10 mg lub 30 mg vs placebo; badanie Bissonnette 2010. ...	4
Tabela 47. Zmiana skali mTLSS; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 48. Zmiana rozległości zmian chorobowych; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo; badanie Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 49. Poszczególne AEs; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, po niepowodzeniu leczenia alitretynoiną, badanie Bissonnette 2010. ....	4
Tabela 50. Charakterystyka metodyki badania RCT porównującego ALI 10 mg z ALI 30 mg. ....	4
<i>Tabela 51. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. ....</i>	<i>4</i>
Tabela 52. Przepływ chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011. ....	4
Tabela 53. Kryteria selekcji chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011. ....	4
Tabela 54. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011. ....	4
Tabela 55. Opis interwencji stosowanej w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011. ....	4
Tabela 56. Liczba i odsetek chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg PGA; ALI 10 mg vs ALI 30 mg; badanie Schmitt-Hoffmann 2011. ....	4
Tabela 57. Zmiana rozległości zmian chorobowych; ALI 10 mg vs ALI 30 mg; badanie Schmitt-Hoffmann 2011. ....	4
Tabela 58. Poszczególne AEs; alitretynoina 10 lub 30 mg vs placebo, po niepowodzeniu leczenia alitretynoiną, badanie Schmitt-Hoffmann 2011. ....	4
Tabela 59. Charakterystyka metodyki badań bez randomizacji. ....	4
Tabela 60. Przepływ chorych w analizowanych badaniach bez randomizacji. ....	4
Tabela 61. Kryteria włączenia i wykluczenia w uwzględnionych badaniach bez randomizacji. ....	4
Tabela 62. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych uwzględnionych w badaniach bez randomizacji. ....	4

Tabela 63. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby biorące udział w badaniach bez randomizacji. ....	4
Tabela 64. Odpowiedź kliniczna według poszczególnych kategorii skali PGA, badania bez randomizacji. ....	4
Tabela 65. Odpowiedź kliniczna według skali PGA, dodatkowe definicje, badania bez randomizacji....	4
Tabela 66. Odpowiedź kliniczna według skali PGA, badania bez randomizacji.....	4
Tabela 67. Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej według skali PGA, badania bez randomizacji. ....	4
Tabela 68. Odpowiedź kliniczna według skali PaGA, badania bez randomizacji.....	4
Tabela 69. Zmiana skali mTLSS, badania bez randomizacji. ....	4
Tabela 70. Ryzyko nawrotu choroby, badania bez randomizacji. ....	4
Tabela 71. Czas do nawrotu choroby, badania bez randomizacji. ....	4
Tabela 72. Czas do zakończenia leczenia, badanie Politiek 2016.....	4
Tabela 73. Ocena efektywności terapii (lekarz/pacjent), badania bez randomizacji.....	4
Tabela 74. Zmiany wyniku skali DLQI w badaniach bez randomizacji: Gola 2013 i FUGETTA; ALI.....	4
Tabela 75. Ocena niezdolności i upośledzenia zdolności do pracy w badaniu PASSION; ALI. ....	4
Tabela 76. Ocena intensywności bólu i świądu w skali VAS; ALI.....	4
Tabela 77 Zmiany w ocenie intensywności świądu w badaniu Dirschka 2011; ALI. ....	4
Tabela 78. Ocena jakości życia w skali EQ5D-VAS w badaniu Gola 2013; ALI.....	4
Tabela 79. AEs ogółem w badaniach bez randomizacji; ALI.....	4
Tabela 80. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) w badaniach bez randomizacji. ....	4
Tabela 81. AEs prowadzące do przerwania leczenia w badaniach bez randomizacji. ....	4
Tabela 82. Charakterystyka metodyki badań dla komparatorów. ....	4
Tabela 83. Przepływ chorych w badaniach dla komparatorów.....	4
Tabela 84. Kryteria selekcji chorych w badaniach dla komparatorów.....	4
Tabela 85. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach dla komparatorów.....	4
Tabela 86. Opis interwencji stosowanej w badaniach dla komparatorów. ....	4
Tabela 87. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach dla komparatorów. ....	4
Tabela 88. Charakterystyka populacji badań dla alitretynoiny i komparatorów, uwzględnionych w analizie.....	4
Tabela 89. Zestawienie wyników i skuteczności – badania dotyczące alitretynoiny i komparatorów. ...	4
Tabela 90. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo (na podstawie ChPL Toctino 2017).....	4
Tabela 91. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania alitretynoiny.....	4

Tabela 92. Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.....	4
Tabela 93. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	4
Tabela 94. Kryteria całościowej oceny przez lekarza. ....	4
Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	4
Tabela 96. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	4
Tabela 97. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	4
Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania BACH.....	4
Tabela 99. Charakterystyka (critical appraisal) badania HANDEL. ....	4
Tabela 100. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ruzicka 2004.....	4
Tabela 101. Charakterystyka (critical appraisal) badania Bissonnette 2010.....	4
Tabela 102. Charakterystyka (critical appraisal) badania Schmitt-Hoffmann 2011.....	4
Tabela 103. Charakterystyka (critical appraisal) badania Dirschka 2011.....	4
Tabela 104. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gola 2013. ....	4
Tabela 105. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gola 2014. ....	4
Tabela 106. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kubica 2011. ....	4
Tabela 107. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kwon 2016.....	4
Tabela 108. Charakterystyka (critical appraisal) badania Schindler 2014.....	4
Tabela 109. Charakterystyka (critical appraisal) badania PASSION. ....	4
Tabela 110. Charakterystyka (critical appraisal) badania FUGETTA.....	4
Tabela 111. Charakterystyka (critical appraisal) badania Urrutia 2016. ....	4
Tabela 112. Charakterystyka (critical appraisal) badania Politiek 2016.....	4
Tabela 113. Charakterystyka (critical appraisal) badania TOCCATA. ....	4
Tabela 114. Charakterystyka (critical appraisal) badania Morris 2016. ....	4
Tabela 115. Charakterystyka (critical appraisal) badania Granlund 1996.....	4
Tabela 116. Charakterystyka (critical appraisal) badania Oosterhaven 2017.....	4
Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tan 2015.....	4

**Błąd!**                      **Nie**                      **można**                      **odnaleźć**                      **źródła**                      **odwołania.**



### 3.11. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	4
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa alitretynoiny (10 lub 30 mg) vs placebo. ....	4
Wykres 3. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Wykres 4. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Wykres 5. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Wykres 6. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zupełnego, prawie zupełnego ustąpienia zmian lub łagodnych zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Wykres 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia umiarkowanych zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Wykres 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka uzyskania braku zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL. ....	4
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka uzyskania pogorszenia zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 12. Średnia ważona różnica zmian oceny zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS); alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 13. Średnia ważona różnica zmian oceny rozległości zmian chorobowych; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nawrotu objawów; alitretynoina 30 mg vs placebo; badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka przerwania leczenia z powodu AEs; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL. ....	4
Wykres 18. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia bólu głowy; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4

Wykres 19. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 20. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 21. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia grypy; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 22. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia rumienia; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 23. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia rumienia; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 24. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zaczerwienienia; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 25. Wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności trójglicerydów we krwi; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 26. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu Bissonnette 2010.....	4
Wykres 27. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011.....	4
Wykres 28. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 29. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 30. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 31. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian lub zmian łagodnych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 32. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia umiarkowanych zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 33. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zmian chorobowych wg PGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 34. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 35. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania braku zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 36. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka uzyskania pogorszenia zmian chorobowych wg PaGA; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 37. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia nawrotów objawów; alitretynoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4

Wykres 38. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 39. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 40. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia AEs związanych z leczeniem; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 41. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 42. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 43. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 44. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia grypy; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 45. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia rumienia; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 46. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia nudności; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 47. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia nudności; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4
Wykres 48. Wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia zwiększonej stężenia trójglicerydów we krwi; alitretnoina 30 mg vs placebo, badania BACH i HANDEL.....	4