



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Toctino (alitretynoina)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk,
opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami
do stosowania miejscowego
(ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.11.2018

Data ukończenia: 28 czerwca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAD	American Academy of Dermatology
ACY	acytretyna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALI	alitretynoina
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AZA	azatiopryna
AZS	atopowe zapalenie skóry
BAD	British Association of Dermatologists'
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHE	przewlekły wyprysk rąk (ang. chronic hand eczema)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CPWR	ciężki przewlekły wyprysk rąk
CVZ	College voor Zorgverzekeringen
CYK	cyklosporyna
CZN	cena zbytu netto
DCDG	Danish Contact Dermatitis Group
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGN	dolna granica normy
DN	działania niepożądane
DNZL	działania niepożądane związane z leczeniem
DLQI	kwestionariusz/wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	skala oceny jakości życia
ESCD	European Society of Contact Dermatitis
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FT3	wolna tyroksyna
FT4	wolna trójiodotyronina

GGN	górná granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	frakcja cholesterolu - lipoproteiny wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HSCIC	Health and Social Care Information Centre
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IK	inhibitory kalcyneuryny
JDA	Japanese Dermatological Association
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	frakcja cholesterolu - lipoproteiny niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOCF	ostatni dostępny punkt danych dla (ang. Last Observation Carried Forward)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MMF	mykofenolanu mofetylu
mTLSS	zmodyfikowany wskaźnik całkowitej liczby zmian chorobowych (ang. modified total lesion symptom score)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
mGKS	glikokortykosteroidy miejscowe
mIK	miejscowe inhibitory kalcyneuryny
MRPiPS	Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej
MTX	metotreksat
PaGA	ocena procesu chorobowego wg pacjenta, (ang. Patient Global Assessment)
PGA	ocena procesu chorobowego wg lekarza, (ang. Physician Global Assessment)
PK	punkt końcowy
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	ang. Psolaren Ultra-Violet A
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	leczenie miejscowe
TC	cholesterol całkowity
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TG	trójglicerydy
TS	terapię systemowe
TSH	tyreotropina
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WLQ	kwestionariusz dotyczący ograniczeń w pracy (ang. Work Limitations Questionnaire)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	kwestionariusz pogorszenia wydajności pracy i aktywności (ang. Work Productivity and Activity Impairment)
WR	wyprysk rąk
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
VAS	wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	75
14.	Źródła.....	76
15.	Załączniki.....	79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.04.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1703.2017.16.IS,
PLR.4600.1704.2017.16.IS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu
-

Wnioskowana technologia:

- produkt leczniczy:
 - Toctino (alitretynoina), kapsułki miękkie, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821891,
 - Toctino (alitretynoina), kapsułki miękkie, 10 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821860,
 - wnioskowane wskazanie:
Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD-10 L20, L23, L24, L25, L30)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd
Finisklin Business Park, Sligo, Irlandia

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Grunwaldzka189, 60-322 Poznań, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.04.2018 r., znak PLR.4600.1703.2017.16.IS i PLR.4600.1704.2017.16.IS (data wpływu do AOTMiT 12.04.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiska Rady Przejrzystości (RP) oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Toctino (alitretnoina), kapsułki miękkie, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821891,
- Toctino (alitretnoina), kapsułki miękkie, 10 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821860.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.04.2018 r., znak OT.4331.11.2018.JM.KP.ALW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.05.2018 r. pismem znak GSK/WAW/DRZ/AOTM/PR/240518/1 z dnia 24.05.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków 2017
- Analiza kliniczna dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków 2017
- Analiza ekonomiczna dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [REDACTED], wersja 1.1, Kraków 2018
- Analiza wpływu na budżet płatnika dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków 2017
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [REDACTED], wersja 1.0, Kraków 2017.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Toctino]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Toctino, kapsułki miękkie, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821891 Toctino, kapsułki miękkie, 10 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821860
Kod ATC	D11AH04 (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki dermatologiczne)
Substancja czynna	alitretynoina (ALI)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD-10 L20, L23, L24, L25, L30)”
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Toctino powinien być przepisywany wyłącznie przez dermatologa lub lekarza mającego doświadczenie w zakresie stosowania retinoidów o działaniu ogólnym, w pełni rozumiejących ryzyko związane z leczeniem retinoidami o działaniu ogólnym i wymagania w zakresie monitorowania pacjentów. Kobiетom w wieku rozrodczym niniejszy produkt leczniczy należy wypisywać w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia; kontynuacja leczenia wymaga wydania nowej recepty. Najlepiej, aby test ciążowy, wypisanie recepty i zrealizowanie recepty na ten produkt nastąpiło tego samego dnia. Zrealizowanie recepty na niniejszy produkt leczniczy powinno nastąpić w ciągu maksymalnie 7 dni od daty wypisania recepty.</p> <p>Zalecana dawka produktu Toctino wynosi 10 mg lub 30 mg raz na dobę. Zalecana dawka początkowa tego produktu wynosi 30 mg raz na dobę. U pacjentów z niemożliwymi do zaakceptowania reakcjami niepożądanymi na lek w dawce 30 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg raz na dobę.</p> <p>W badaniach dawek dobowych 10 mg i 30 mg wykazano, że obie dawki prowadziły do ustąpienia zmian chorobowych. Dawka 30 mg pozwalała uzyskać szybszą odpowiedź i wyższy wskaźnik odpowiedzi. Dawce dobowej 10 mg rzadziej towarzyszyły zdarzenia niepożądane.</p> <p>Można zastosować <u>cykl leczenia</u> produktem leczniczym Toctino <u>trwający</u> 12 do 24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie. Przerwanie terapii jest wskazane w przypadku pacjentów, u których uzyskano pełne lub prawie pełne ustąpienie zmian chorobowych na rękach wcześniej niż w 24. tygodniu leczenia. Należy również rozważyć przerwanie terapii u pacjentów, u których po pierwszych 12 tygodniach ciągłej terapii, choroba ma nadal ciężką postać.</p> <p>W razie nawrotu choroby pacjenci mogą odnieść korzyść z kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym Toctino.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Działanie farmakologiczne retinoidów można wyjaśnić jako ich wpływ na proliferację komórek, różnicowanie komórek, apoptozę, angiogenezę, rogowacenie, wydzielanie łożu i immunomodulację. Inaczej niż w przypadku innych retinoidów, które są specyficznymi agonistami receptora RAR albo receptora RXR, alitretynoina wiąże się z receptorami z obu grup.</p> <p>Mechanizm działania ALI w przewlekłym wyprysku rąk jest nieznan. Wykazano jej działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne, które ma znaczenie w stanach zapalnych skóry. ALI hamuje wytwarzanie chemokin, które są zaangażowane w przechodzenie leukocytów do miejsca występowania stanu zapalnego skóry, redukuje ekspansję limfocytów T oraz komórek prezentujących antygen oraz hamuje proces różnicowania się komórek. ALI ogranicza działanie ligandów CXCR3 i chemokin CCL20, których ekspresja następuje w wypryskowych zmianach skórnych, w keratynocytach stymulowanych przez cytokiny i w komórkach śródbłonna skóry. Ponadto ALI hamuje rozprzestrzenianie się podgrup leukocytów aktywowanych przez cytokiny i komórek prezentujących antygen.</p> <p>Zaobserwowano, że u ludzi ALI tyko w minimalnym stopniu wpływa na wydzielanie łożu.</p>

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Toctino]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2014 r. Organ rejestracyjny: Urząd Rejestracji Produktów Leczonych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Stosowanie u osób dorosłych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego. Odpowiedź na leczenie jest bardziej prawdopodobna u pacjentów, u których wyprysk ma głównie cechy hiperkeratotyczne, niż u tych, u których wyprysk występuje przeważnie w postaci potówki.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie podano

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Toctino we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

Aktualnie toczy się także proces oceny ww. produktu we wskazaniu: wyprysk hiperkeratotyczny, w celu zbadania zasadności wydawania zgód na jego refundację (art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] (10 mg i 30 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD-10 L20, L23, L24, L25, L30)”
---	--

<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>14)</p>
<p>Czas trwania terapii</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>3)</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>2)</p>
<p>Kryteria wznowienia leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>

Ponadto, ekspert ankietowana przez Agencję, jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazała: „konieczność stosowania skutecznej (podwójna: hormonalna i barierowa) antykoncepcji” oraz występowanie silnych bólów głowy prowadzących do redukcji dawki lub nawet zakończenia leczenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja, opis i przebieg choroby

ICD-10: L20 – atopowe zapalenie skóry ; L23 – alergiczne kontaktowe zapalenie skóry; L24 – kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia; L25 – nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry; L30 – inne postacie zapalenia skóry

Obecnie terminy „dermatitis” i „eczema” są używane jako synonimy. Oba określają rodzaj stanu zapalnego skóry. Grupa zapalnych chorób skóry obejmuje nieinfekcyjne, zapalne choroby, w których obrazie klinicznym dominują zmiany w obrębie naskórka oraz górnych warstw skóry właściwej. Do głównych zmian obserwowanych w przebiegu zapalenia skóry należą: plamy, grudki i pęcherzyki. Wtórne, ostre zmiany obejmują: rumień, obrzęk, wysięk oraz obecność pęcherzyków i strupów. Postacie przewlekłe charakteryzują się odczynowymi zmianami w obrębie naskórka takimi jak: liszajowacenie, nadmierne rogowacenie (łuska) i pękanie. Powszechny we wszystkich typach wyprysku/zapalenia skóry jest świąd. [Burgdorf 2010, ESCD 2014]

Ciężki przewlekły wyprysk rąk (CPWR, ang. *severe chronic hand eczema*)

Przewlekły wyprysk rąk odnosi się do procesu zapalnego trwającego ponad 3 miesiące lub nawracającego 2 lub więcej razy w ciągu roku. W większości przypadków występuje nadmierne łuszczenie się i pękanie naskórka. Nadmierne rogowacenie występuje w przewlekłym kontaktowym i alergicznym zapaleniu skóry (AZS) oraz w przebiegu wyprysku hiperkeratotycznego i innych przewlekłych przypadkach [ESCD 2014].

Etiologia przewlekłego wyprysku rąk jest zróżnicowana, a wpływ na to ma wiele czynników. W rozwoju choroby biorą udział substancje drażniące, alergeny egzo- i endogenne i czynniki infekcyjne, ale znaczenie ma również podłoże genetyczne pacjenta. Wśród czynników endogennych dużą rolę odgrywa skłonność do atopii (do wystąpienia wyprysku szczególnie predysponuje atopowe zapalenie skóry). [Batycka-Baran 2009]

Na podstawie etiologii i morfologii zmian wyróżnia się kilka podtypów WR. Do najczęściej występujących należy: wyprysk rąk z podrażnienia (35%), wyprysk atopowy (22%), alergiczny kontaktowy wyprysk (19%). Ponadto można wyróżnić również wyprysk potnicowy (5-10%) oraz rogowaciejący (hiperkeratotyczny, 2%).

Ze względu na przewlekły i nawrotowy przebieg choroba istotnie wpływa na jakość życia pacjentów i stanowi duży problem społeczno-ekonomiczny. Prowadzi w dużej liczbie przypadków do absencji chorobowej oraz utraty pracy. Rozwój choroby, oprócz wpływu na sytuację zawodową dotyczy również społecznych aspektów życia, mianowicie może prowadzić do problemów psychospołecznych, takich jak obniżenie samooceny czy rozwój fobii społecznej. [Batycka-Baran 2009]

Atopowe zapalenie skóry (AZS, wyprysk atopowy, wyprysk endogenny, neurodermit)

AZS jest przewlekłą lub nawrotowo-przewlekłą, niezakaźną zapalną chorobą skóry, występującą często rodzinnie, charakteryzującą się obecnością nasilonego świądu, nierzadko związaną z astmą alergiczną lub zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek (może rozwinąć się również alergia pokarmowa i nieżyt nosa). U dorosłych pacjentów najczęściej zajęta chorobą jest skóra powiek, czoła, wokół ust, karku, szyi, górnej części klatki piersiowej i obręczy barkowej, dołów zgięciowych oraz grzbietowej powierzchni rąk. Na typowy przebieg choroby składa się świąd oraz nagłe wystąpienie ognisk rumieniowych w obrębie skóry twarzy, często w następstwie działania stresu emocjonalnego. Zmiany ulegają lichenifikacji najczęściej na powierzchniach zgięciowych, w obrębie grzbietowej powierzchni rąk oraz na skórze karku. Często stwierdza się pozapalną hiper- i hipopigmentację. U niektórych pacjentów występują zmiany o charakterze potnicowym, zmiany w obrębie skóry dłoni i podeszw lub wykwyty pieniążkowate. [Burgdorf 2010].

Przewlekłe kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia jest najczęściej występującą postacią zapalenia skóry. Jedną z postaci klinicznych choroby jest przewlekłe kontaktowe zapalenie skóry rąk. Do typowych objawów należą wykwyty rumieniowo-żółtaczające oraz tarczki najczęściej zlokalizowane w obrębie grzbietowej części rąk oraz na przedramionach. Może wystąpić ostra reakcja wysiękowa, lichenifikacja oraz pękanie. Choroba wykazuje tendencję przebiegu przewlekłego ze względu na zawodowe narażenie na czynniki drażniące. Często dochodzi do rozwoju alergicznego kontaktowego zapalenia skóry oraz zaostrzenia stanów zapalnych skóry. [Burgdorf 2010].

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest zapalną chorobą skóry, w której zmianami zajmowany jest (w pierwszej kolejności) naskórek w wyniku ekspozycji na alergen. Rozwojowi alergii kontaktowej sprzyja podatność pacjenta na alergię oraz czynniki miejscowe. Objawy alergicznego kontaktowego zapalenia skóry są różnorodne w zależności od działającego alergenu. Charakterystycznymi cechami przewlekłej postaci choroby jest występowanie symetrycznie rozmieszczonych zmian, bez wyraźnie zaznaczonych granic, występowanie wykwitów o grudkowo-pęcherzykowym charakterze oraz występowanie liszajowacenia. Ponadto, choroba może występować w postaci wyprysku potnicowego, reakcji kontaktowych w obrębie błon śluzowych, krwiopochodnego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry i zapalenia skóry z podrażnienia.

Do innych rodzajów zapalenia skóry należą: wyprysk potnicowy, łojotokowe zapalenie skóry, wyprysk pieniążkowy oraz choroba Sulzbergera i Garbe'a [Burgdorf 2010].

Epidemiologia

Wyprysk rąk

Roczna zachorowalność na wyprysk rąk w populacji ogólnej dorosłych wynosi 10%. Liczba nowych zachorowań w przedziale wiekowym 20-65 lat wynosi 5 przypadków na 1000. Najczęściej dotyka osób aktywnych zawodowo, w 1/3 przypadków rozpoczyna się przed 20. rokiem życia. Częściej choroba dotyka kobiety niż mężczyzn (1,8 : 1) i stanowi ponad 90% przypadków dermatoz zawodowych [Batycka-Baran 2009].

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoczyna się w wieku dziecięcym i jedynie w 1/3 przypadków ustępuje w dzieciństwie. Odnotowuje się natomiast AZS rozpoczynające się u już dorosłej osoby. Odsetek występowania AZS wśród osób dorosłych wynosi 0,9–1,4%. W Polsce częstość występowania AZS wzrasta w dużych miastach, natomiast maleje w środowisku wiejskim [Burgdorf 2010, PTD 2015].

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia – przewlekłe kontaktowe zapalenie skóry rąk

Przewlekłe kontaktowe zapalenie skóry rąk jest najczęściej występującą dermatozą zawodową. Szczególnie narażone są osoby u których występuje przewlekła ekspozycja na substancje drażniące i/lub wysuszające (woda, mydła, oleje, chemikalia, cement, smoła) [Burgdorf 2010].

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry

Według badań międzynarodowych od 1 do 30% populacji cierpi na AZS. Przy czym, po okresie dojrzewania 20-30% chorych nadal ma objawy atopii. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, zwłaszcza przewlekłe i zajmujące obszar rąk, występuje częściej u kobiet [Burgdorf 2010].

Inne odmiany zapalenia skóry

Większość zachorowań na wyprysk potnicowy dotyczy ludzi młodych i w średnim wieku. Jest to jedna z najczęściej występujących dermatoz, ale w związku z ilością czynników mogących ją wywoływać obraz epidemiologiczny jest niejednoznaczny [Burgdorf 2010].

Przypuszcza się, że u każdego w pewnym momencie swojego życia występuje łojotokowe zapalenie skóry. Szacuje się, że u około 5% populacji objawy choroby są na tyle dokuczliwe, że konieczna jest porada lekarska [Burgdorf 2010].

Wyprysk pieniążkowy jest chorobą nie do końca zdefiniowaną, a co za tym idzie, istnieją ograniczone dowody epidemiologiczne. Szczyt zachorowań przypada na 50-70 rok życia i częściej zdarza się u mężczyzn [Burgdorf 2010].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20, L23, L24, L25 i L30 jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym. Na podstawie otrzymanych od NFZ danych nie było możliwe wyodrębnienie liczebność pacjentów zgodnej w wnioskowaną.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L20, L23, L24, L25, L30 jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym w latach 2015-2017

Rok	Rozpoznanie ICD-10				
	L20	L23	L24	L25	L30
2015	217 297	298 303	126 459	129 230	463 388

2016	195 056	275 672	117 921	121 477	476 559
2017	176 210	253 218	106 834	111 628	472 355

Tabela 6. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt – Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Obecna liczba chorych w Polsce	Na podstawie publikacji „można analogicznie do populacji Wielkiej Brytanii przyjąć, że zachorowalność w Polsce populacji dorosłej na przewlekły wyprysk rąk oporny na miejscowe glikokortykosteroidy wynosi około 0,008% czyli 2,5 tys. ludzi”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Brak możliwości oszacowania ze względu na brak danych epidemiologicznych w Polsce”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Zgodnie z rekomendacjami 100%, po odjęciu kobiet w wieku rozrodczym będących w ciąży, karmiących, nie chcących stosować antykoncepcji hormonalnej i pacjentów z zaburzeniami biochemicznymi, głównie w zakresie gospodarki lipidowej, nie kontrolowanych farmakologicznie.”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła danych:

- Trip Database (www.tripdatabase.com),
- National Guideline Clearinghouse (<https://www.guideline.gov>),
- The National Institute for Health and Care Excellence - NICE (<https://www.nice.org.uk>),
- American Academy of Dermatology (<https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines>),
- British Association of Dermatologists (<http://www.bad.org.uk>),
- European Society of Contact Dermatitis (<https://www.escd.org>),
- Portal Termedia (<https://www.termedia.pl>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.05.2018 r. (aktualizacja: 14.06.2018 r.). Zastosowano słowa kluczowe: hand dermatitis, hand eczema. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTA i PTD Polska 2015	<p>W pierwszej i drugiej linii w leczeniu AZS stosowane są: emolienty, leczenie przeciwzapalne, leczenie glikokortykosteroidami miejscowymi – mGKS, miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny – mIK (takrolimus, który w maści 0,03% i 0,01 jest zalecany w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym lub pimekrolimus), taninami, lekami przeciwhistaminowymi.</p> <p>U pacjentów nieodpowiadających na leczenie w I i II linii należy rozważyć dołączenie cyklosporyny A (CYK) w ciężkim przewlekłym AZS, metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF), kortykosteroidów systemowych (GKS) lub fototerapii. GKS stosuje się w ściśle określonych przypadkach zaostrzenia AZS. W ciężkich, opornych i uogólnionych postaciach AZS wskazane jest specjalistyczne leczenie systemowe.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																											
<p>ESCD Europa 2014</p>	<p>Leczenie ostrego wyprysku rąk powinno być włączone jak najszybciej w celu zapobiegnięcia wystąpienia przewlekłego wyprysku (cbr, A). Rekomenduje się stosowanie emolientów u wszystkich pacjentów z wypryskiem rąk (2, A). W I/II linii leczenia wyprysku rąk (WR) rekomendowane są: mGKS (1, A) – leczenie ciągłe powyżej 6 tygodni powinno być prowadzone wyłącznie, jeśli jest niezbędne i pod ścisłą kontrolą lekarza (cbr, A), mIK – rozważane u pacjentów z WR wymagającym długoterminowego leczenia (cbr, 0), fototerapia u pacjentów z przewlekłym WR opornym na leczenie I linii (mGKS) (2, cbr, B). W przypadku rozwinięcia się ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk rekomendowane jest włączenie alitretynoiny (cbr, A). Kortykosteroidy systemowe mogą być skuteczne w leczeniu objawowym ostrych zmian przebiegających w przewlekłym WR lub w leczeniu ostrego WR (cbr, A). Cyklosporyna i metotreksat mogą być rozważane w leczeniu u pacjentów z wypryskiem rąk, którzy nie odpowiedzieli na terapię I i II linii (lub mają przeciwwskazania) (cbr, 0). W terapii pacjentów z WR, szczególnie przebiegającym w ramach wyprysku atopowego, może być rozważana azatiopryna (cbr, 0). W hiperkeratotycznej postaci wyprysku dłoni, jeśli leczenie I i II rzutu się nie powiodło/wystąpiły przeciwwskazania – acytretyna (cbr, 0). Nie rekomenduje się systemowych leków antyhistaminowych w leczeniu WR (cbr, A).</p> <table border="1" data-bbox="376 591 1422 853"> <thead> <tr> <th></th> <th>poziom dowodu</th> <th>symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RCT dobrej jakości</td> <td>wysoki</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>RCT z ograniczeniami metodologicznymi (np. brak opisu zaślepienia)</td> <td>średni</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>RCT z poważnymi błędami metodologicznymi</td> <td>niski i bardzo niski</td> <td>3</td> </tr> <tr> <th></th> <th>stopień rekomendacji</th> <th>symbol</th> </tr> <tr> <td>„rekomendowane”</td> <td>silna</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>„sugerowane”</td> <td>słaba</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>„może być rozważone”</td> <td>otwarta</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Niektóre zalecenia sformułowane na podstawie opinii ekspertów i konsensusu – oznaczone jako „cbr” (ang. <i>consensus-based recommendation</i>)</td> </tr> </tbody> </table>		poziom dowodu	symbol	RCT dobrej jakości	wysoki	1	RCT z ograniczeniami metodologicznymi (np. brak opisu zaślepienia)	średni	2	RCT z poważnymi błędami metodologicznymi	niski i bardzo niski	3		stopień rekomendacji	symbol	„rekomendowane”	silna	A	„sugerowane”	słaba	B	„może być rozważone”	otwarta	0	Niektóre zalecenia sformułowane na podstawie opinii ekspertów i konsensusu – oznaczone jako „cbr” (ang. <i>consensus-based recommendation</i>)		
	poziom dowodu	symbol																										
RCT dobrej jakości	wysoki	1																										
RCT z ograniczeniami metodologicznymi (np. brak opisu zaślepienia)	średni	2																										
RCT z poważnymi błędami metodologicznymi	niski i bardzo niski	3																										
	stopień rekomendacji	symbol																										
„rekomendowane”	silna	A																										
„sugerowane”	słaba	B																										
„może być rozważone”	otwarta	0																										
Niektóre zalecenia sformułowane na podstawie opinii ekspertów i konsensusu – oznaczone jako „cbr” (ang. <i>consensus-based recommendation</i>)																												
<p>BAD Wielka Brytania 2017</p>	<p>Podstawę leczenia kontaktowego zapalenia skóry stanowi miejscowa terapia steroidami i takrolimusem oraz fototerapia i immunomodulatory systemowe: metotreksat, mykofenolan mofetylu. Natomiast PUVA, cyklosporyna i alitretynoina wykazują skuteczność w przewlekłym wyprysku rąk; azatiopryna – w przewlekłym zapaleniu skóry z fotonadwrażliwością (ang. <i>chronic actinic dermatitis</i>).</p> <p>W wytycznych proponuje się zastosowanie alitretynoiny pacjentom z ostрым przewlekłym WR (↑↑). Należy rozważyć miejscowe zastosowanie takrolimusu u pacjentów z kontaktowym zapaleniem skóry, w sytuacji gdy mGKS są nieodpowiednie lub nieefektywne (↑). W leczeniu pacjentów z ostрым przewlekłym WR powinna być rozważona terapia PUVA (↑). U pacjentów z zawodowym kontaktowym zapaleniem skóry istotne jest prowadzenie edukacji (↑).</p> <table border="1" data-bbox="376 1072 1422 1294"> <thead> <tr> <th></th> <th>stopień rekomendacji</th> <th>definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>zaleca się</td> <td>silna rekomendacja (↑↑)</td> <td>korzyści z interwencji przewyższają ryzyko; większość pacjentów wybierze interwencję i tylko mały odsetek nie;</td> </tr> <tr> <td>rozważa się</td> <td>słaba rekomendacja (↑)</td> <td>korzyści i ryzyko z interwencji są zbalansowane; większość pacjentów wybierze interwencję, ale również wielu nie; należy rozważyć za i przeciw w kontekście dostępnych dowodów;</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">nie zaleca się</td> <td>brak rekomendacji (o)</td> <td>niewystarczające dowody na poparcie rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>silna rekomendacja przeciwko danej interwencji (↓↓)</td> <td>ryzyko związane z interwencją przeważa korzyści; większość pacjentów nie wybierze interwencji; większość lekarzy nie zastosuje terapii;</td> </tr> </tbody> </table>		stopień rekomendacji	definicja	zaleca się	silna rekomendacja (↑↑)	korzyści z interwencji przewyższają ryzyko; większość pacjentów wybierze interwencję i tylko mały odsetek nie;	rozważa się	słaba rekomendacja (↑)	korzyści i ryzyko z interwencji są zbalansowane; większość pacjentów wybierze interwencję, ale również wielu nie; należy rozważyć za i przeciw w kontekście dostępnych dowodów;	nie zaleca się	brak rekomendacji (o)	niewystarczające dowody na poparcie rekomendacji	silna rekomendacja przeciwko danej interwencji (↓↓)	ryzyko związane z interwencją przeważa korzyści; większość pacjentów nie wybierze interwencji; większość lekarzy nie zastosuje terapii;													
	stopień rekomendacji	definicja																										
zaleca się	silna rekomendacja (↑↑)	korzyści z interwencji przewyższają ryzyko; większość pacjentów wybierze interwencję i tylko mały odsetek nie;																										
rozważa się	słaba rekomendacja (↑)	korzyści i ryzyko z interwencji są zbalansowane; większość pacjentów wybierze interwencję, ale również wielu nie; należy rozważyć za i przeciw w kontekście dostępnych dowodów;																										
nie zaleca się	brak rekomendacji (o)	niewystarczające dowody na poparcie rekomendacji																										
	silna rekomendacja przeciwko danej interwencji (↓↓)	ryzyko związane z interwencją przeważa korzyści; większość pacjentów nie wybierze interwencji; większość lekarzy nie zastosuje terapii;																										
<p>DCDG Dania 2011</p>	<p>W ciężkim wyprysku rąk w zależności od wystąpienia lub nie infekcji bakteryjnej zaleca się antybiotyki i środki dezynfekujące stosowane systemowo i/lub miejscowo. W pierwszej kolejności rekomenduje się terapię mGKS (III lub IV grupy przez około 1-2 mies.), a następnie GKS systemowe przez ok. 4 tyg. z przerwami oraz kąpiele z nadmanganianem potasu i stosowanie roztworu azotanu srebra. W przypadku niepowodzenia zaleca się mGKS z gr. III lub IV z zastosowaniem okluzji przez 2 tyg., a następnie bez; terapię proderminą, fototerapię UVB i PUVA (lub inną radioterapię) oraz leczenie systemowe acytretyną, alitretynoiną, azatiopryną, cyklosporyną, metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu, przy czym leczenie może być zarówno kombinowane ze sobą i/lub z takrolimusem/pimekrolimusem oraz prowadzone w monoterapii.</p>																											
<p>Komisja ekspercka [NGE 2009] Niemcy 2009</p>	<p>Podstawą miejscowego leczenia wyprysku rąk jest utrzymanie odpowiedniego nawilżenia skóry oraz stosowanie emolientów (w przewlekłym WR stosowane są preparaty keratolityczne z kwasem salicylowym (do 20%) i mocznikiem (5-10%)). W umiarkowanym do silnego WR w przypadku niepowodzenia leczenia mGKS, mIK oraz jonoforą zaleca się włączenie silnych mGKS, terapię UV (m.in. PUVA, w przewlekłym wyprysku rąk) oraz alitretynoinę. Natomiast w sytuacji utrzymującego się lub przewlekłego nawracającego WR stosowana jest terapia systemowymi immunomodulatorami (alitretynoiną, GKS systemowymi, cyklosporyną).</p>																											
<p>Grupa ekspercka [UKGE 2009] Wielka Brytania 2009</p>	<p>W przewlekłym wyprysku rąk, w którym emolienty okazują się nieskuteczne, stosuje się terapię miejscową z wyboru, tj. silne lub bardzo silne mGKS. W przypadku braku poprawy jak najszybciej należy włączyć leczenie odpowiednie do stanu pacjenta: dla szybkiej kontroli stosuje się cyklosporynę, steroidy systemowe +/- azatiopryna; w wyprysku hiperkeratotycznym lub pęcherzykowatym - PUVA (które niekiedy może być stosowane przed terapią systemową), cyklosporyna, azatiopryna, alitretynoina (wskazana jako nowa technologia), acytretyna (tyko w hiperkeratotycznym). W przypadku niepowodzenia terapii systemowej powyższymi środkami – metotreksat i mykofenolan mofetylu.</p> <p>Ponadto, w leczeniu AZS w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowymi steroidami zalecane są również mIK (takrolimus, pimekrolimus). Dodatkowo, jako skuteczne w terapii ciężkiego przewlekłego WR wskazuje się beksaroten (żel) i mokre opatrunki.</p>																											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
<p>AAD USA 2013</p>	<p>Miejskowe glikokortykosteroidy są rekomendowane w leczeniu pacjentów z AZS, którzy nie odpowiedzieli na prawidłową pielęgnację skóry i regularne stosowanie emolientów (I, A). Natomiast u pacjentów z ostrą i przewlekłą postacią AZS w przypadku oporności na sterydy lub ich długotrwałego stosowania czy objęcia przez chorobę miejsc wrażliwych (np. twarz) oraz jako leczenie podtrzymujące rekomenduje się terapię miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (I, A).</p> <p>Jako II linię leczenia AZS (po niepowodzeniu emolientów, miejscowych GKS i inhibitorów kalcyneuryny) rekomenduje się fototerapię (II, B), immunomodulatory systemowe: cyklosporyna (I-II, B), azatiopryna i metotreksat u pacjentów z AZS opornym na konwencjonalne leczenie miejscowe (II, B), mykofenolan mofetylu (rozważana alternatywa w opornym na leczenie AZS) (III, C). Ponadto jako terapia AZS opornego na terapię systemową lub fototerapię wskazuje się również leczenie interferonem gamma (II, B). W ostrych, ciężkich nasileniach choroby jako krótkotrwałą terapię wskazuje się sterydy systemowe (II, B). Przy czym, fototerapia może być stosowana jako terapia podtrzymująca u pacjentów z przewlekłą postacią AZS (II, B). Nie zaleca się stosowania leków antyhistaminowych jako terapii AZS (leki antyhistaminowe nie mogą stanowić substytutu dla terapii miejscowej) (II, A; III, C).</p> <table border="1" data-bbox="376 600 1422 835"> <thead> <tr> <th>poziom dowodu</th> <th>symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dowody dobrej jakości, zorientowane na pacjenta (uwzględniające punkty końcowe istotne pacjentom)</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>dowody ograniczonej jakości, zorientowane na pacjenta</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>inne dowody (rekomendacje oparte na konsensusie, opinii, opisy przypadków, dowody zorientowane na chorobę)</td> <td>III</td> </tr> <tr> <th>stopień rekomendacji</th> <th>symbol</th> </tr> <tr> <td>rekomendacja oparta na dowodach dobrej jakości</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>rekomendacja oparta na dowodach o ograniczonej jakości</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>rekomendacja oparta na konsensusie, opinii, opisie przypadku</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table>	poziom dowodu	symbol	dowody dobrej jakości, zorientowane na pacjenta (uwzględniające punkty końcowe istotne pacjentom)	I	dowody ograniczonej jakości, zorientowane na pacjenta	II	inne dowody (rekomendacje oparte na konsensusie, opinii, opisy przypadków, dowody zorientowane na chorobę)	III	stopień rekomendacji	symbol	rekomendacja oparta na dowodach dobrej jakości	A	rekomendacja oparta na dowodach o ograniczonej jakości	B	rekomendacja oparta na konsensusie, opinii, opisie przypadku	C
poziom dowodu	symbol																
dowody dobrej jakości, zorientowane na pacjenta (uwzględniające punkty końcowe istotne pacjentom)	I																
dowody ograniczonej jakości, zorientowane na pacjenta	II																
inne dowody (rekomendacje oparte na konsensusie, opinii, opisy przypadków, dowody zorientowane na chorobę)	III																
stopień rekomendacji	symbol																
rekomendacja oparta na dowodach dobrej jakości	A																
rekomendacja oparta na dowodach o ograniczonej jakości	B																
rekomendacja oparta na konsensusie, opinii, opisie przypadku	C																
<p>Grupa ekspercka [KGE 2010] Kanada 2010</p>	<p>W wyprysku rąk szczególnie istotne jest prowadzenie odpowiedniej edukacji i profilaktyki pacjenta oraz stosowanie emolientów i innych środków nawilżających (B). Kortykosteroidy miejscowe są podstawą terapii WR (A). Miejscowe inhibitory kalcyneuryny mogą stanowić alternatywę mGKS u niektórych pacjentów (C). Dodatkowo, skuteczną metodą leczenia mogą być GKS systemowe (w zaostrzeniu choroby) oraz fototerapia UVA, UVB oraz PUVA (B), jednak z ograniczeniem z uwagi na działania niepożądane związane z długotrwałym ich stosowaniem.</p> <p>W ciężkim przewlekłym wyprysku rąk w przypadku niepowodzenia leczenia emolientami i silnymi mGKS przez co najmniej 4-8 tyg. lub bardzo silnymi mGKS przez 2 tyg. zaleca się włączenie terapii alitretynoiną (A) i/lub fototerapię. Następnie w przypadku braku odpowiedzi zaleca się włączenie cyklosporyny. Natomiast w sytuacji, gdy odpowiedź na leczenie wystąpiła, ale wystąpił nawrót choroby zaleca się ponowne włączenie alitretynoiny i/lub fototerapii/ odpowiedzi na leczenie alitretynoiną oraz fototerapią, ale nawrotu choroby, zaleca się ponowne ich włączenie.</p> <table border="1" data-bbox="347 1133 1449 1249"> <thead> <tr> <th></th> <th>poziom dowodu</th> <th>symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>np. badania RCT na dużej próbie</td> <td>dowody wysokiej jakości</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>np. RCT z ograniczeniami metodologicznymi (np. niewielka grupa) lub badania niekontrolowane, obserwacyjne</td> <td>dowody ograniczonej jakości</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>np. wytyczne, opinie, ekstrapolacje badań, opisy przypadku</td> <td>inne dowody</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table>		poziom dowodu	symbol	np. badania RCT na dużej próbie	dowody wysokiej jakości	A	np. RCT z ograniczeniami metodologicznymi (np. niewielka grupa) lub badania niekontrolowane, obserwacyjne	dowody ograniczonej jakości	B	np. wytyczne, opinie, ekstrapolacje badań, opisy przypadku	inne dowody	C				
	poziom dowodu	symbol															
np. badania RCT na dużej próbie	dowody wysokiej jakości	A															
np. RCT z ograniczeniami metodologicznymi (np. niewielka grupa) lub badania niekontrolowane, obserwacyjne	dowody ograniczonej jakości	B															
np. wytyczne, opinie, ekstrapolacje badań, opisy przypadku	inne dowody	C															
<p>JDA Japonia 2009</p>	<p>W przypadku niepowodzenia leczenia emolientami, a następnie miejscowymi kortykosteroidami i takrolimusem, w ciężkiej postaci AZS zaleca się silne miejscowe GKS, doustną cyklosporynę, doustne kortykosteroidy, fototerapię (PUVA, UVA, UVB) oraz psychoterapię. Jako terapię dodatkową i w leczeniu komplikacji stosuje się doustne leki przeciwhistaminowe, antybiotyki i leki przeciwwirusowe.</p>																

Odnaleziono dziewięć wytycznych, z czego w sześciu z nich wskazano możliwość stosowania alitretynoiny w analizowanych wskazaniach. W większości wytycznych analizowanym problemem zdrowotnym był wyprysk rąk. Trzy wytyczne odnosiły się do atopowego zapalenia skóry i jedna do kontaktowego zapalenia.

Według polskich wytycznych dotyczących AZS po niepowodzeniu leczenia mGKS do leczenia dołącza się cyklosporynę A (w ciężkim przewlekłym AZS), metotreksat, azatioprynę, mykofenolanu mofetylu, kortykosteroidy systemowe lub fototerapię. W wytycznych krajów europejskich po niepowodzeniu mGKS w przewlekłym wyprysku rąk w zależności od ciężkości i typu zaleca się: fototerapię (najczęściej PUVA), cyklosporynę, azatioprynę, acytretynę, alitretynoinę, metotreksat, mykofenolan mofetylu czy takrolimus oraz kortykosteroidy systemowe. Pozostałe wytyczne (USA, Kanada, Japonia) również wskazują na skuteczność stosowania fototerapii (PUVA, UVA, UVB), cyklosporyny i GKS systemowych, w przypadku braku odpowiedzi na mGKS czy zaostrzenia choroby. Ponadto, rekomendacje amerykańskie wskazują również azatioprynę, metotreksat i mykofenolan mofetylu, a kanadyjskie – alitretynoinę i mGKS (w przypadku nawrotu choroby po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na mGKS).

Dodatkowo, w polskich wytycznych wskazuje się również na możliwość terapii lekami przeciwhistaminowymi, natomiast wytyczne europejskie i amerykańskie ograniczają zalecenia związane z ich stosowaniem. Wg AAD leki przeciwhistaminowe nie mogą stanowić substytutu dla terapii miejscowej w AZS. W wytycznych japońskich terapia lekami przeciwhistaminowymi jest traktowana jako terapia dodatkowa, natomiast rekomendacje kanadyjskie wskazują na ich możliwą skuteczność w łagodzeniu objawów.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano dwie odpowiedzi. Natomiast z uwagi na brak Deklaracji o Konflikcie Interesów w jednej z opinii, nie została ona zawarta w niniejszej AWA. Natomiast, odpowiedź Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt – Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów je stosujących)	- emolienty (100%), - miejscowe glikokortykosteroidy (100%), - acytretyna (40%), - cyklosporyna (30%), - miejscowe inhibitory kalcyneuryny (30%), - metotreksat (20%), - azatiopryna (10%);
Technologia najtańsza	- miejscowe glikokortykosteroidy, - azatiopryna;
Technologia najskuteczniejsza	- emolienty, - w przypadku miejscowych glikokortykosteroidów „część pacjentów jest oporna lub ma wtórny brak skuteczności”, - alitretynoina;

W opinii eksperta wskazana została również alitretynoina, która będzie stosowana przez 100% pacjentów w przypadku objęcia jej refundacją, ale również 100% pacjentów nadal będzie stosowało emolienty, a 30% miejscowe glikokortykosteroidy.

Dodatkowo, jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych prof. J. Narbutt wskazała: „Miejscowe kortykosteroidy – obserwuje się zjawisko tachyfilaksji, część pacjentów traci wtórnie efektywność, możliwy rozwój działań niepożądanych przy długim stosowaniu, często zły „compliance” – codzienna aplikacja”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- cyklosporyna we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, m.in. w leczeniu ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane (Cyklaid) lub w leczeniu pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne (Equoral i Sandimmun Neoral);
- acytretyna we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, m.in. w leczeniu innych ciężkich, opornych na leczenie postaci zapalenia skóry, charakteryzujących się nieprawidłowym i (lub) nadmiernym rogowaceniem (Acitren) lub inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia (Neotigason);
- prednizon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, m.in. w leczeniu chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na inne metody leczenia, m.in.: kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry (Encorton),
- prednizolon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, m.in.: w leczeniu chorób dermatologicznych, np. ciężkie zapalne choroby skóry, kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry (Encortolon);
- metylprednizolon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, m.in.: choroby skóry i błon śluzowych, których nie można wystarczająco leczyć kortykosteroidami stosowanymi miejscowo, z powodu ich nasilenia i (lub) wielkości albo zajęcia narządów wewnętrznych. Należą do nich, m.in.: alergiczny wyprysk kontaktowy (Meprelon); leczeniu ciężkich lub uniemożliwiających normalne funkcjonowanie chorób alergicznych, w przypadku, kiedy tradycyjne/inne metody leczenia są nieskuteczne,

m.in.: wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry), atopowe zapalenie skóry (Depo-Medrol, Medrol / Metylpred, Solu-Medrol).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
cyklosporyna							
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	238,09	268,47	268,12	ryczałt	3,55
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990787289	53,95	67,13	67,03	ryczałt	3,30
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990787357	113,89	134,06	134,06	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist. Po 10 kaps.)	5909990946624	238,14	268,53	268,12	ryczałt	3,61
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,56	311,23	311,23	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990946426	54,00	67,18	67,03	ryczałt	3,35
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990946525	113,94	134,12	134,06	ryczałt	3,26
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111	46,72	55,86	32,17	ryczałt	26,89
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814	301,32	334,87	268,12	ryczałt	69,95
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913	359,01	396,75	311,23	ryczałt	88,72
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616	82,97	97,60	67,03	ryczałt	33,77
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715	150,52	172,53	134,06	ryczałt	41,67
acytretyna							
Acitren, kaps. twarde, 10 mg	100 szt.	5909990907755	140,40	163,29	156,10	ryczałt	10,39
Acitren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	5909990907731	43,20	54,28	46,83	ryczałt	10,65
Acitren, kaps. twarde, 25 mg	100 szt.	5909990907786	351,00	390,26	390,26	ryczałt	7,62
Acitren, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	5909990907762	105,30	124,60	117,08	ryczałt	10,72
Neotigason, kaps., 10 mg	100 szt.	5909990697021	140,40	163,29	156,10	ryczałt	10,39
Neotigason, kaps., 10 mg	30 szt.	5909990854462	43,20	54,28	46,83	ryczałt	10,65
Neotigason, kaps., 25 mg	100 szt.	5909990696925	351,00	390,26	390,26	ryczałt	7,62
Neotigason, kaps., 25 mg	30 szt.	5909990854479	105,30	124,60	117,08	ryczałt	10,72
prednizon							
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,60	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	12,09	5,92	ryczałt	9,37
prednizolon							
Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	9,72	13,75	13,75	ryczałt	3,20
metylprednizolon							
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990154814	10,53	14,77	14,77	50%	7,39

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990683215	33,48	43,94	43,94	ryczałt	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990683123	6,50	9,26	8,03	ryczałt	4,43
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990835539	21,55	28,99	28,99	ryczałt	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990834501	5,40	8,10	8,03	ryczałt	3,27
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	10,80	15,41	15,41	ryczałt	3,41
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	24,51	32,10	32,10	ryczałt	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	6,46	9,21	8,03	ryczałt	4,38

Ponadto cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna (leki antyhistaminowe) są refundowane off-label m.in. w atopowym zapaleniu skóry.

Zgodnie z zarządzeniem nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, „Leczenie naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry” (kod produktu: 5.31.00.0000025) m.in. w poradniach specjalistycznych z zakresu dermatologii i wenerologii objęte jest finansowaniem ze środków publicznych. Przy czym fotouczulacz (metoksalen) stosowany w ramach PUVA nie jest objęty refundacją w ocenianym wskazaniu, a jedynie w ciężkiej łuszczycy plackowatej.

Zgodnie z danymi NFZ łącznie w latach 2015-2017 w rozpoznaniach L20, L23, L24, L25 i L30 zrefundowano, m.in.:

- 24 275 opakowań acytretyny za kwotę 4 348 207,86 zł;
- 554 697 opakowań prednizonu za kwotę 6 228 389,05 zł;
- 15 338 opakowań prednizolonu za kwotę 162 862,30 zł;
- 884 233 opakowań metyloprednizolonu za kwotę 7 006 924,65 zł.

Dane NFZ nie zawierały innych terapii (leków systemowych czy fototerapii) rozpatrywanych w niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
kontynuacja leczenia miejscowego (emolienty)	„[...] postępowanie o ograniczonej skuteczności (brak wcześniejszej odpowiedzi), ale dotyczące 32% chorych w polskich warunkach ze względu na brak refundacji alitretynoiny (jedynej opcji zarejestrowanej w przedmiotowym wskazaniu, o udowodnionej skuteczności) oraz ograniczoną dostępność dowodów na skuteczność kliniczną innych terapii, zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa oraz często konieczność ich stosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami”	<p>Komparatory wybrano poprawnie.</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę na rozbieżności w określeniu składowych leczenia miejscowego. Mianowicie, w analizach wnioskodawcy leczenie miejscowe utożsamione zostało głównie z emolientami. Natomiast, zarówno wytyczne jak i opinie eksperckie w odniesieniu do leczenia miejscowego opisywały również mGKS i mIK (takrolimus, pimekrolimus).</p> <p>W analizach wnioskodawcy nie uzasadniono też, dlaczego w ramach fototerapii rozpatrywano PUVA, a pominięto terapię UVA/UVB, pomimo że każda z tych opcji leczenia znajdowała odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych.</p>
fototerapia (PUVA)	„[...] zalecana przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, uwzględniona również w ocenach innych agencji HTA [redacted], że psoralen wchodzący w skład procedury nie jest objęty finansowaniem w tym wskazaniu, konieczność stosowania off-label”	
acytretyna	„[...] zarejestrowana do leczenia łuszczycy (postać erytrodermiczna oraz uogólniona lub miejscowa krostkowa) oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry (np. wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera i inne zaburzenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia). Uznana za komparator dla alitretynoiny, ponieważ w wytycznych praktyki klinicznej została wymieniona jako zalecane leczenie u pacjentów z wypryskiem rąk (szczególnie hiperkeratotycznym) po niepowodzeniu terapii I linii. [redacted], nie ma jednoznacznego wskazania refundacyjnego w docelowej populacji chorych, ale może być objęta częściowo finansowaniem”	
cyklosporyna	„[...] zarejestrowana do stosowania podczas procedur przeszczepiania narządów, w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepu, leczenia endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu nerczycowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i atopowego zapalenia skóry. Zaliczono cyklosporynę do grupy komparatorów dla alitretynoiny, ponieważ wytyczne zagraniczne zalecają jej długoterminowe stosowanie u chorych z rozpoznaniem wyprysku rąk po nieskuteczności I lub II linii leczenia, uwzględniana jako komparator w agencjach HTA, [redacted] brak jednoznacznego wskazania refundacyjnego, możliwość finansowania u części chorych”	
azatiopryna	„zarejestrowaną do leczenia chorób o podłożu autoimmunologicznym (np. toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów itd.) oraz stosowaną po przeszczepieniu narządów takich jak nerki, serce i wątroba. Azatiopryna została uznana za komparator dla alitretynoiny, ponieważ publikacje stanowiące wytyczne praktyki klinicznej rekomendują jej stosowanie jako II linia leczenia po niepowodzeniu terapii wstępnej w leczeniu wyprysku skórznego, uwzględniana również przez agencje HTA jako komparator [redacted], nie jest objęta finansowaniem w przedmiotowym wskazaniu, konieczność stosowania off-label;”	
metotreksat	„wskazany do leczenia uogólnionej postaci łuszczycy pospolitej włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorób autoimmunologicznych np. reumatoidalnego zapalenia stawów oraz nowotworów złośliwych i ostrych białaczek jako element skojarzonego leczenia wielolekowego. Metotreksat został uznany za komparator dla alitretynoiny, ponieważ w wielu zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej jest rekomendowany do stosowania u chorych, u których występuje konieczność leczenia długoterminowego, jeśli leczenie I lub II linii nie było skuteczne. Nie był uwzględniany jednak jako komparator w ocenie innych agencji HTA ani wskazywany przez polskich ekspertów, brak refundacji i konieczność stosowania off-label.”	
glikokortykosteroidy systemowe	„[...] zostały zakwalifikowane do grupy komparatorów dla alitretynoiny, [redacted]. Nie były uwzględniane w ocenie w innych agencjach HTA, brak jednoznacznej rejestracji w wyprysku rąk, ale możliwość finansowania u części chorych, należy podkreślić, że wytyczne wskazują, że możliwe jest krótkotrwałe zastosowanie w przypadku konieczności szybkiego osiągnięcia efektu w ostrych objawach, ale ze względu na liczne działania niepożądane nie znajdują miejsca w leczeniu przewlekłym.”	

4. Ocena analizy klinicznej

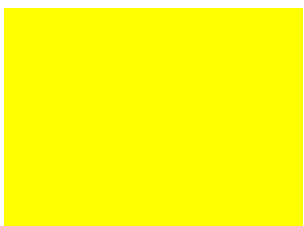
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy dla leku Toctino (alitretynoina, ALI) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ciężki przewlekły wyprysk rąk, oporny na leczenie silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo była „ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa alitretynoiny (Toctino) (...) w związku z oceną zasadności finansowania takiego świadczenia w ramach programu lekowego”.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - Badania, w których „oceniało przewlekły wyprysk rąk w stopniu ciężkim, nieodpowiadający na miejscowe silne kortykosteroidy lub przedstawiono wyniki w podgrupie takich chorych”; - „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”; 	<ul style="list-style-type: none"> - „badania, w których nie włączano chorych z ciężkimi objawami lub nie przedstawiono wyjściowej ciężkości objawów”; - „wyniki prezentowano łącznie dla różnych jednostek chorobowych (np. wyprysk i łuszczyca)”; - „ocenę wyników przedstawiano wspólnie dla zmian na dłoniach i stopach”; 	 <p>Z uwagi na powyższe, oceniane kryteria włączenia są nieco szersze niż populacja docelowa we wniosku.</p>
Interwencja	„alitretynoina w dawce 10 lub 30 mg na dzień, stosowana przez 12-24 tygodnie”	Nie przedstawiano	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie miejscowe (emolienty), - fototerapia (PUVA), - azatiopryna, - acytretyna, - cyklosporyna, - metotreksat, - glikokortykosteroidy systemowe; 	Nie przedstawiano	Brak uwag; ocena wyboru komparatorów została przedstawiona w rozdz. 3.6. AWA
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - „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 (z utratą produktywności); - końcowa ocena skuteczności leczenia przez lekarza i pacjenta; - bezpieczeństwo”; 	Nie przedstawiano	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	- „badania kliniczne z randomizacją, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki do włączonych porównawczych badań RCT”; - badania bez randomizacji i badania dotyczące efektywności praktycznej (dla interwencji i komparatorów, przy czym nie wymagano grupy kontrolnej);	- „opisy pojedynczych przypadków, bez zbiorczego podsumowania wyników”;	Brak uwag
Inne kryteria	- brak ograniczeń czasowych; - publikacje w języku polskim lub angielskim;	Nie przedstawiano	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej The Cochrane Library, Embase oraz Medline (Pubmed). Jako datę wyszukiwania podano 7 listopada 2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskodawca w formułowaniu swojej strategii nie uwzględnił haseł związanych z emolientami, w związku z czym nie jest pewne czy przegląd systematyczny wnioskodawcy zawiera wskazanie wszystkich badań.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej technologii lekowej i komparatorów. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 18.04.2018 r. i 21.05.2018 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedną publikację Al-Dhubaibi 2018, przy czym nie została ona odnaleziona przez wnioskodawcę ze względu na jej opublikowanie po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Ponadto, w ramach wyszukiwania badań dla komparatorów odnaleziono jeden przegląd systematyczny Gooderham 2017 dotyczący m.in. terapii stosowanych w leczeniu przewlekłego atypowego wyprysku skóry.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- I. w ramach głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:
 - 5 badań randomizowanych (RCT), w tym:
 - 3 badania porównujących ALI z PLC w populacji chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, nieodpowiadającym na silne mGKS: badanie **HANDEL** (Fowler 2014), badanie **BACH** (Ruzicka 2008, Clinical Study Report BAP00089) i **Ruzicka 2004**;
 - 1 badanie porównujące ALI z PLC w populacji chorych z pełnym lub prawie pełnym ustąpieniem zmian chorobowych po pierwszym cyklu ALI w badaniu BACH, u których doszło do nawrotu choroby: **Bissonnette 2010**;
 - 1 badanie oceniające dwie dawki ALI (10 i 30 mg) w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, nieodpowiadającym na silne miejscowe kortykosteroidy: **Schmitt-Hoffmann 2011**;
 - 12 badań nierandomizowanych, w tym:
 - 6 publikacji opisujących badania prowadzone zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną: 3 badania o dużych próbach (N > 500): **FUGETTA** (Augustin 2016), **TOCCATA** (Diepgen 2012), **PASSION** (Thaçi 2016) oraz 3 badania o niewielkich próbach badanych (N < 100): **Kubica 2011**, **Politek 2016** (stanowiące również źródło wyników dla komparatora: acytretyny), **Urrutia 2016**;
 - 5 badań prospektywnych: **Dirschka 2011**, **Gola 2013**, **Gola 2014**, **Kwon 2016**, **Schindler 2014**;
 - 1 publikację **Morris 2016**, która przedstawia wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ALI na podstawie danych postmarketingowych.

- 3 badania opisujące skuteczność komparatorów¹, tj: badanie **Granlund 1996** oceniające cyklosporynę, **Oosterhaven 2017** oceniające azatioprynę i **Tan 2015** oceniające acytretynę.

Wnioskodawca w ramach AKL przeprowadził metaanalizę, do której włączono badania BACH oraz HANDEL.

Ponadto, do ALK wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne, w których oceniano stosowanie alitretynoiny w dawce 10 lub 30 mg na dzień u pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, opornym na leczenie silnymi miejscowymi kortykosteroidami: **Garnock-Jones 2009** oraz **Blair 2016** (stanowiący niejako aktualizację PS Garnock-Jones 2009).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
HANDEL <i>Fowler 2014</i> <u>Źródło finansowania:</u> Stiefel, GKS company	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie randomizowane oceniające alitretynoinę w porównaniu z placebo. <u>Typ hipotezy:</u> non-inferiority <u>Okres obserwacji:</u> 72 tyg.: w tym 24 tyg. leczenia i okres follow-up (48 tyg.) <u>Interwencja:</u> PLC lub ALI 30 mg: podawane raz dziennie przez maksymalnie 24 tyg. Brak informacji o redukcji dawki ALI. <u>Leczenie dodatkowe:</u> Nie podano informacji	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 18-75 lat z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, utrzymującym się ≥ 6 miesięcy, oporny na wcześniejszą miejscową terapię steroidami, z niezadawalającymi wynikami leczenia w wywiadzie; - podczas 16-tygodniowej fazy wstępnej (run-in) po ≥ 2 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; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - właściwa kontrola objawów za pomocą standardowego miejscowego leczenia kortykosteroidami lub terapią niemiedyczną i nawrót choroby po zaprzestaniu ich stosowania; - znany lub klinicznie istotny alergiczny wyprysk kontaktowy i niepowodzenie racjonalnych prób unikania alergenów, - zmiany łuszczycowe, atopowe zapalenie skóry wymagające leczenia, ostre epizody wyprysku potnicowego (pomphyllox/dyshydrosis) lub kontaktowego zapalenia skóry oraz aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zakażenie rąk, - choroby metaboliczne kości, choroby dotyczące kości oraz chorzy stosujący leki mogące mieć wpływ na układ kostny, - utrata słuchu, zaburzenia otologiczne lub równowagi w wywiadzie, uznane za istotne medycznie; <u>Liczba pacjentów</u> Grupa ALI 30: 298 Grupa PLC: 298 (Zgodnie z protokołem badania BAP00089: brak wyników dla 1,7% pacjentów)	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek chorych z pełnym lub prawie pełnym ustąpieniem zmian chorobowych wg skali PGA, po zakończeniu leczenia w 24 tyg. badania lub w momencie ostatniej oceny (w razie przedwczesnego wycofania z badania) <u>Pozostałe:</u> - mTLSS, ocena zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych, - PaGA, ocena stanu wg chorego, - czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), - czas trwania odpowiedzi (DOR), - czas do nawrotu, - rozległość choroby, - jakość życia, - bezpieczeństwo;
BACH <i>Ruzicka 2008 Clinical Study Report BAP00089</i> <u>Źródło finansowania:</u> Basilea Pharmaceutica	Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie oceniające alitretynoinę w dwóch dawkach w porównaniu z placebo. <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 18-75 lat z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, utrzymującym się ≥ 6 miesięcy, opornym na standardową terapię (w tym leczeni mGKS ≥ 8 tygodni w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania, z brakiem lub przemijającą odpowiedzią lub odpowiedzią przemijającą), - wykluczenie innych chorób skóry (dermatozy, łuszczycy i aktywnego zapalenia kontaktowego skóry),	<u>Pierwszorzędowy:</u> - odpowiedź na leczenie wg PGA definiowana jako pełne lub prawie pełne ustąpienie zmian chorobowych; <u>Pozostałe:</u> - czas do odpowiedzi, - częściowa odpowiedź,

¹ W analizie uwzględniono również dane dla komparatora – acytretyny pochodzące z badania *Politiek 2016*.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>24 tyg. okres leczenia + 24 tyg. <i>follow-up</i></p> <p><u>Interwencja:</u> PLC lub ALI 10 mg, 30 mg: podawane doustnie raz dziennie przez maksymalnie 24 tyg. Redukcja dawki alitretynoiny nie była dozwolona.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Emolienty stosowane tak często, jak było to konieczne</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczyca, atopowe zapalenie skóry leczone lekami na receptę, - aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zakażenie rąk, - alergiczne kontaktowe zapalenie skóry rąk przy braku możliwości unikania alergenu, - inne choroby skóry, które mogą mieć wpływ na prowadzenie badania lub jego wyniki, - AIAT i/lub AspAT > 250% GGN, trójglicerydy > 200% GGN, cholesterol lub LDL > 200% GGN, hemoglobina < DGN, - fototerapia UVB, PUVA, radioterapia promieniami X, kortykosteroidy systemowe, retinoidy lub immunosupresanty w czasie ostatnich 4 tygodni, <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ALI 10: 418 Grupa ALI 30: 409 Grupa PLC: 205</p>	<ul style="list-style-type: none"> - mTLSS, ocena zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych, - ocena stanu wg chorego – PaGA, - czas do nawrotu, - rozległość choroby, - bezpieczeństwo;
<p>Ruzicka 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Basilea Pharmaceutica Ltd</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg. okres leczenia + 4 tyg. <i>follow-up</i> wszystkich pacjentów dla bezpieczeństwa + 3 mies. <i>follow-up</i> pacjentów z odpowiedzią</p> <p><u>Interwencja:</u> PLC lub ALI 10 mg, 20 mg, 40 mg: podawane doustnie raz dziennie przez 12 tyg. Redukcja dawki alitretynoiny nie była dozwolona.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Emolienty stosowane tak często, jak było to konieczne</p>	<p>Wieloośrodkowe (w tym Polska), randomizowane podwójnie zaślepione badanie oceniające alitretynoinę w trzech dawkach w porównaniu z placebo.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18-70 lat z umiarkowanym lub silnym przewlekłym wypryskiem rąk trwającym ≥ 3 miesiące i opornym na standardowe leczenie lub z częściową odpowiedzią na ≥ 4-tygodniowe leczenie mGKS lub nietolerancją tej terapii, - każdy rodzaj wyprysku rąk (hiperkeratotyczny, potnicowy, z zapaleniem koniuszków palca); - wykluczone inne diagnozy, w tym zakaźne dermatozy lub łuszczyca dłoni, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywne atopowe zapalenie skóry lub łuszczyca nieograniczona do rąk, wymagające leczenia w momencie włączania do badania, - znaczące nieprawidłowości w czynności wątroby - AIAT i/lub AspAT > 150% GGN; wysoki poziom trójglicerydów (> 250% GGN), cholesterolemia (> 150% GGN), - aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zakażenie rąk, - istotne klinicznie alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, przy braku możliwości unikania kontaktu z alergenem, - fototerapia (UVB, PUVA), radioterapia promieniami X, mGKS, retinoidy, immunosupresanty w ciągu ostatnich 4 tyg.; <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa ALI 10: 80 (35,0% pacjentów z ciężkim WR) Grupa ALI 20: 80 (30,0% pacjentów z ciężkim WR) Grupa ALI 40: 81 (35,8% pacjentów z ciężkim WR) Grupa PLC: 78 (34,6% pacjentów z ciężkim WR)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie wg PGA (jako całościowa ocena i jako odsetek pacjentów z pełnym lub prawie pełnym ustąpieniem zmian); <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS), - ocena stanu chorobowego wg PaGA, - rozległość choroby, - bezpieczeństwo;
<p>Bissonnette 2010 (przedłużenie badania BACH)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Basilea Pharmaceutica</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione wieloośrodkowe badanie porównujące dwie dawki alitretynoiny z placebo.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> Nie podano informacji</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kryteria włączenia z badania BACH oraz - pełne lub prawie pełne ustąpienie zmian w próbie BACH, a następnie nawrót choroby (osiągnięcie $\geq 75\%$ wyjściowego wyniku zmodyfikowanego wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych, mTLSS) w okresie 24 tygodni od zakończenia terapii; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena odpowiedzi wg PGA definiowana jako pełne lub prawie pełne ustąpienie zmian; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena stanu chorobowego wg PaGA,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
International Ltd.	<p>do 24 tyg. okres leczenia + 4 tyg. <i>follow-up</i> dla bezpieczeństwa</p> <p><u>Interwencja:</u> PLC lub ALI 10 mg, 30 mg: podawane doustnie raz dziennie</p> <p>Pacjenci byli randomizowani do tej samej dawki ALI, którą otrzymywali w badaniu BACH lub do PLC (2:1). Redukcja dawki alitretynoiny nie była dozwolona.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Emolienty kilka razy dziennie</p>	<p>- poziom AIAT i/lub AspAT > 250% GGN, poziom trójglicerydów > 200% GGN, poziom cholesterolu lub LDL > 200% GGN, poziom hemoglobiny < DGN,</p> <p>- fototerapia UVB, PUVA, radioterapia promieniami X, kortykosteroidami systemowymi, retinoidami lub immunosupresantami w ciągu ostatnich 4 tygodni,</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa ALI 10: 21 (47,6% pacjentów z ciężkim WR) Grupa ALI 30: 49 (69,4% pacjentów z ciężkim WR) Grupa PLC: 47 (61,7% pacjentów z ciężkim WR) W analizie bezpieczeństwa uwzględniono odpowiednio: 21 vs 50 vs 46 pacjentów.</p>	<p>- ocena zmodyfikowanej wskaźnika całkowitej liczby zmian chorobowych (mTLSS),</p> <p>- rozległość choroby,</p> <p>- czas do uzyskania odpowiedzi,</p> <p>- bezpieczeństwo;</p>
<p>Schmitt-Hoffmann 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Basilea Pharmaceutica International Ltd.</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, jednoosobowe badanie oceniające dwie dawki alitretynoiny.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> brak</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 - 24 tyg. okres leczenia + 16 tyg. <i>follow-up</i> dla bezpieczeństwa</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa ALI 10: raz dziennie alitretynoina 1 x 10 mg + 1 x 1 kapsułka placebo Grupa ALI 30: raz dziennie alitretynoina: 1 x 20 mg + 1 x 10 mg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni lub kobiety (w wieku pomenopauzalnym lub poddane chirurgicznej sterylizacji bądź w wieku przedmenopauzalnym stosujące dwie metody antykoncepcji), - wiek 18-75 lat, - silny lub umiarkowany przewlekły wyprysk rąk każdego typu, utrzymujący się ≥ 6 miesięcy od diagnozy, oporny na leczenie miejscowe (w tym terapię 1 mGKS przez ≥ 4 tyg. z 6 ostatnich miesięcy, lub przeciwwskazania/nietolerancja tej terapii); - wykluczenie występowania zakaźnych dermatoz, łuszczycy i aktywnego kontaktowego zapalenia skóry; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycy lub atopowe zapalenie skóry leczone lekami na receptę, - aktywne bakteryjne, grzybicze lub wirusowe zakażenie rąk, - alergiczne kontaktowe zapalenie skóry z niemożliwym uniknięciem alergenu, - poziom AIAT i/lub AspAT > 250% GGN, poziom trójglicerydów > 200% GGN, poziom cholesterolu lub LDL > 200% GGN, poziom hemoglobiny < DGN, - fototerapia UVB, PUVA, radioterapia promieniami X, stosowanie kortykosteroidów systemowych, retinoidów lub immunosupresantów w ciągu ostatnich 4 tygodni, <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa ALI 10: 16 (w tym 7 pacjentów z ciężkim WR, 43,8%) Grupa ALI 30: 16 (w tym 12 pacjentów z ciężkim WR, 75%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie definiowana jako zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian ocenione w PGA; <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozległość zmian chorobowych, - bezpieczeństwo;

Ponadto, przeciwwskazaniem uczestnictwa w powyższych badaniach (kryteria włączenia/wykluczenia) były również ciąża (wymagano skutecznego stosowania metod antykoncepcji), ryzyko wystąpienia chorób psychicznych, znana nadwrażliwość na retinoidy lub składniki badanego leku, rozpoznany niedobór odporności, stosowanie innego leku będącego w fazie badań, stosowanie leków o ryzyku interakcji (drug-drug), m.in. erytromycyny, klarytromycyny, dziurawca oraz stosowanie retinoidów i suplementów z wit. A (> 2000 IU).

W badaniu Ruzicka 2004 stosowano i oceniano również alitretynoinę w dawkach 20 i 40 mg, natomiast z uwagi na wniosek refundacyjny i zgodność z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie zostały one opisane w AKL wnioskodawcy, a co za tym idzie w niniejszej AWA.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 1.5., 1.6., 1.7. i 3.9. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 1.8., 1.9., 3.9. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych w przeglądzie systematycznym publikacji. Jakość badań randomizowanych oceniono zgodnie z wytycznymi Cochrane, skalą Jadad (wszystkie badania randomizowane oceniono jako badania wysokiej albo bardzo wysokiej jakości: 4/5 pkt na 5 możliwych) oraz klasyfikacją AOTMiT. Badania nierandomizowane oceniano przy użyciu skali NICE (badania otrzymały minimalnie 4/8 pkt: Gola 2014 i Oosterhaven 2017 oraz maksymalnie 7/8 pkt: TOCCATA i Granlund 1996). Przeglądy systematyczne oceniono jako niskiej jakości za pomocą skali AMSTAR (Blair 2016: 4/11 pkt, Garnock-Jones 2009: 2/11 pkt).

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Poniższa tabela przedstawia stanowisko analityków.

Tabela 13. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
HANDEL	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie
BACH	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie
Ruzicka 2004	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie
Bissonnette 2010	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie
Schmitt-Hoffmann 2011	niskie	niejasne	niskie	wysokie	niskie	niejasne	niskie

W większości, nieznanne ryzyko wystąpienia błędu raportowania było związane z brakiem dostępu do protokołów ocenianych badań. Jedynie do badania BACH odnaleziono *Clinical Study Report*, należy jednak zaznaczyć, że część przedstawionych informacji nie była jawna; stąd niejasność związana z błędem utraty i raportowania w tym badaniu. Ocena analityków Agencji pokrywała się w znacznym stopniu z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy. Jedynie w badaniach Bissonnette 2010 i Schmitt-Hoffmann 2011 ryzyko wystąpienia błędu selekcji związanego z losowym przydziałem do grup zostało ocenione na niskie (w AKL wnioskodawcy – niejasne), z uwagi na podaną w obu badaniach informację o przeprowadzeniu randomizacji; w badaniu Ruzicka 2004 ryzyko utraty oceniono na niejasne (w AKL wnioskodawcy - niskie). Jedynie ryzyko ocenione na wysokie dotyczyło ryzyka błędu detekcji w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011 i wynikało z braku zaślepienia oceny punktów końcowych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „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;”

[Analizując wszystkie badania randomizowane w trzech z nich oceniana populacja nie była w pełni zgodna z wnioskowaną. W badaniach Ruzicka 2004, Bissonnette 2010 i Schmitt-Hoffmann 2011 tylko

część pacjentów miała ciężką postać choroby (odpowiednio: 35%, 62% oraz 59%). U pozostałych występowała postać umiarkowana lub łagodna.]

- „**Jedynie 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 niedozwolona 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 nieodzwierciedlenia 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 pełnego lub prawie pełnego braku zmian chorobowych w 12. tygodniu, możliwa jest kontynuacja leczenia do 24. tygodnia;

– 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;”

- komentarz analityka Agencji].

- „**Badania bez randomizacji** zostały opisane jako próby oceniające populację ciężką (w przypadku próby Kwon 2016 – jako populację umiarkowaną do ciężkiej), jednak charakterystyki wyjściowe 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 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 (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 Politiek 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 było 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 szcążkowe, 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.**”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Redukcja dawki alitretynoiny była niedozwolona również w badaniach Ruzicka 2004 i Bissonnette 2010 (oprócz badania BACH), co (jak już wskazał wnioskodawca w swoich ograniczeniach) najprawdopodobniej nie odzwierciedla praktyki klinicznej pod względem częstości wycofywania chorych z badania ze względu na AE związane z leczeniem (patrz. rozdz. 4.1.3.2 AWA - ograniczenia wnioskodawcy).
- Należy zaznaczyć, że ocena wpływu na pracę w badaniu BACH została przeprowadzona jedynie na grupie pacjentów z USA i Kanady - stąd niska liczebność grup.
- W niektórych badaniach obserwacyjnych populacja w nich uwzględniona nie była w pełni zgodna z wnioskowaną. Na przykład w badaniach FUGETTA, PASSION, TOCCATA, Urrutia 2016, Kwon 2016 tylko część pacjentów miała ciężką postać choroby (odpowiednio: 83,4%, 62%, 64,5%, 20,9%, 66,7%). Pozostali mieli umiarkowane lub łagodne zmiany. W badaniu Politiek 2016 nie podano dokładnej informacji o stopniu ciężkości choroby (jedynie w tytule – ciężki wyprysk rąk). W badaniach TOCCATA, Politiek 2016, Urrutia 2016 oprócz wcześniej stosowanych terapii miejscowych, pacjenci otrzymywali również terapie systemowe (odpowiednio: 42%, 35%, 56%) czy fototerapię (42%, 0%, 16%). Z kolei do badań Dirschka 2010, Kwon 2016, Schindler 2014 nie włączono pacjentów przyjmujących fototerapię, systemowe kortykosteroidy, retinoidy czy immunosupresanty 4 tygodnie przed włączeniem do badania. W projekcie program lekowego brak jest informacji o wcześniej stosowanych terapiach systemowych przed podaniem ALI.
- We wszystkich badaniach randomizowanych oraz w niektórych badaniach opisowych (Dirschka 2011, Kwon 2016, Schindler 2014, Politiek 2016) kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wymagający leczenia/przeważającym atopowym zapaleniem skóry czy pacjenci z kontaktowym zapaleniem. Natomiast projekt programu lekowego w tytule wyszczególnia tych pacjentów w obrębie ICD-10, tj.: L20, L24, L25.
- Do badania PASSION włączano także pacjentów wcześniej leczonych ALI (17,7%).
- W niektórych badaniach w analizie wyników pomijano brakujące dane (FUGETTA (n=20), TOCCATA). W badaniu PASSION podano, że przed 24 tygodniem wypadło 44,2% (279 z 631) pacjentów, dlatego wyniki podano zgodnie z analizą LOCF (przypisanie ostatniego, zaobserwowanego wyniku kolejnym, brakującym okresem obserwacji). W badaniu TOCCATA oraz BACH także przeprowadzono analizę LOCF.

- W badaniach RCT 3-52% pacjentów zakończyło badanie wcześniej niż planowano. Przyczynami było: niewystarczająca odpowiedź na leczenie (ALI 8-35%, PLC 8-62%), działania niepożądane (ALI 5-37%, PLC 4-16%), decyzja pacjenta/wycofanie zgody/odmowa leczenia (ALI 6-13% PLC 12%), brak powrotu (ALI 4-5% PLC 3-4%), naruszenie protokołu (ALI 1-2% PLC 1-3%), ustąpienie zmian chorobowych (ALI: 6%, PLC: 1%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (ALI i PLC po <1%), zgon (ALI i PLC po <1%), inne (ALI 3-40% PLC 1-22%).

Dodatkowo w badaniu HANDEL przedstawiono odsetki pacjentów, którzy zakończyli badanie wcześniej niż planowano dla okresu follow-up (48 tydz.). W ALI – 21%, w PLC – 29% pacjentów przerwało badanie. Przyczynami było: nawrót choroby (ALI i PLC po 2%), zgon (PLC: 1%), brak powrotu (ALI: 12%, PLC: 16%), inne (ALI: 7%, PLC: 10%).

- W dużych badaniach obserwacyjnych 24-52% pacjentów zakończyło leczenie ALI wcześniej niż planowano. Przyczynami były: ustąpienie zmian chorobowych (3-45%), niewystarczająca skuteczność (6-29%), działania niepożądane (3-36%), klinicznie istotne zmiany w wynikach laboratoryjnych (1-6%), decyzja pacjenta (8-25%), brak powrotu (5-25%), inne (3-27%), naruszenie protokołu (2%).
- W badaniach nie uwzględniano działań niepożądanych raportowanych u wszystkich pacjentów; w badaniu PASSION dane przedstawiano jeśli DN raportowano u $\geq 1\%$ chorych, w badaniach BACH, HANDEL i Dirischka 2010 u $\geq 2\%$, a w badaniu Ruzicka 2004 u $\geq 3\%$.
- Badanie Politeik 2016 było retrospektywną oceną zastosowania retinoidów w codziennej praktyce klinicznej. Badania nie zaprojektowano do porównania ALI z ACY, głównie ze względu na różnice w charakterystyce pacjentów (wcześniejsze stosowanie terapii systemowych: 34,7% vs 9,2%) czy czasie leczenia (łącznie: 39,5 lat vs 89,8 lat). Pacjenci przyjmowali wcześniej acytretynę, alitretynoinę, cyklosporynę, azatioprynę, metotreksat czy mykofenolan mofetylu.
- Badanie Oosterhaven 2017 przedstawia wyniki dla nier refundowanej (we wskazaniu) technologii opcjonalnej, jaką jest azatiopryna, natomiast zgodnie z opinią ekspercką jest ona stosowana off-label, a co za tym idzie odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną.
- Brak badań porównujących ALI z aktualnie refundowanymi technologiami we wnioskowanym lub zbliżonym wskazaniu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie przedstawiono.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W trakcie weryfikacji wyników odnaleziono drobne błędy obliczeniowe, które nie wpływają na wnioskowanie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Oceny skuteczności w AKL wnioskodawcy dokonano zarówno na podstawie badań randomizowanych, jak i obserwacyjnych. Oddzielnie przedstawiono wyniki badań opisujących technologie alternatywne. W niniejszym rozdziale AWA omówiono wybrane najważniejsze punkty końcowe. Część podanych w tabeli danych stanowią obliczenia własne wnioskodawcy, które zostały zweryfikowane lub uzupełnione przez analityków Agencji. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono w tabelach pogrubioną czcionką.

Badania randomizowane – porównanie z placebo

Okres obserwacji dla ocenianych punktów końcowych w badaniu Ruzicka 2004 wynosił 12 tyg. (lub mniej, jeśli pacjent przerwał leczenie wcześniej). W badaniach BACH i HANDEL okres ten wyniósł 24 tygodnie (w protokole

badania BACH dostępne są również dane dla wcześniejszych punktów: 4, 8, 12², 16, 20 tyg.). W badaniu Bissonnette 2010 okres obserwacji danych punktów wynosił 12 (pacjenci z odpowiedzią w 12 tyg. przerywali leczenie) lub 24 tygodnie przy czym, należy mieć na uwadze, że jest to przedłużenie badania BACH – reterapia pacjentów po nawrocie choroby. Oceny zmian chorobowych dokonywano wg skali PGA. Dodatkowo, w rozdziale 1.7. AKL wnioskodawcy przedstawiono dane z publikacji Schmitt-Hoffmann 2011, w której oceniano dwie dawki alitretynoiny: 10 i 30 mg.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności ALI vs PLC – ocena odpowiedzi na leczenie wg PGA (zmiany chorobowe, nawroty) – BACH (Ruzicka 2008 i Clinical Study Report BAP00089), HANDEL, Ruzicka 2004, Bissonnette 2010

Badanie	Dawka ALI (mg)	n / N (%)		RB / RR (95% CI)	RD (95% CI)	Metaanaliza	
		ALI	PLC			RB / RR (95% CI)	RD (95% CI)
Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian [punkt końcowy złożony]							
Ruzicka 2004	10	8 / 28 (29,0)	4 / 27 (15,0)	1,93 (0,66; 5,67)	0,14 (-0,08; 0,35)	nd	
BACH		115 / 418 (27,5)	34 / 205 (16,6)	1,66 (1,18; 2,34)	0,11 (0,04; 0,18)		
HANDEL	30	195 / 409 (47,7)	44 / 298 (14,8)	2,87 (2,08; 3,97)	0,31 (0,24; 0,38)	2,78 (2,22; 3,48)	0,28 (0,23; 0,33)
		118 / 298 (39,6)		2,68 (1,97; 3,64)	0,25 (0,18; 0,32)		
Bissonnette 2010 (reterapia po badaniu BACH)	10	10 / 21 (47,6)	1 / 10 ^P (10,0)	4,76 (0,70; 32,25)	0,38 (0,09; 0,66)	nd	
	30	39 / 49 (79,6)	2 / 24 ^E (8,0)	9,55 (2,51; 36,27)^B	0,71 (0,55; 0,87)^B		
Całkowite ustąpienie zmian							
BACH	10	39 / 418 (9,3)	6 / 205 (2,9)	3,19 (1,37; 7,41)	0,06 (0,03; 0,10)	nd	
	HANDEL	30		90 / 409 (22,0)	7,52 (3,35; 16,89)		
			58 / 298 (19,5)	14 / 298 (4,7)	4,14 (2,36; 7,26)	0,15 (0,10; 0,20)	5,03 (3,17; 7,97)^B
Prawie całkowite ustąpienie zmian							
BACH	10	76 / 418 (18,2)	28 / 205 (13,7)	1,33 (0,89; 1,99)	0,05 (-0,01; 0,11)	nd	
	HANDEL	30		105 / 409 (25,7)	1,88 (1,28; 2,75)		
			60 / 298 (20,1)	30 / 298 (10,1)	2,00 (1,33; 3,01)	0,10 (0,04; 0,16)	1,93 (1,46; 2,55)
Łagodne zmiany							
BACH	10	92 / 418 (22,0)	40 / 205 (19,5)	1,13 (0,81; 1,57)	0,02 (-0,04; 0,09)	nd	
	HANDEL	30		59 / 409 (14,4)	0,74 (0,51; 1,06)		
			45 / 298 (15,1)	44 / 298 (14,8)	1,02 (0,70; 1,50)	0,00 (-0,05; 0,06)	0,86 (0,66; 1,12)^A
Umiarkowane zmiany							
BACH	10	125 / 418 (29,9)	62 / 205 (30,2)	0,99 (0,77; 1,28)	0,00 (-0,08; 0,07)	nd	
	HANDEL	30		88 / 409 (21,5)	0,71 (0,54; 0,94)		
			56 / 298 (18,8)	69 / 298 (23,2)	0,81 (0,59; 1,11)	-0,04 (-0,11; 0,02)	0,76 (0,61; 0,93)
Ciężkie zmiany							

² Dane z badania BACH dotyczące całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian dla 12 tyg.:

ALI 10 = 47/418 (11,2%) vs PLC = 9/205 (4,4%) **RR = 2,56 (95% CI: 1,28; 5,12)**,

ALI 30 = 114/409 (27,9%) vs PLC = 9/205 (4,4%) **RR = 6,35 (95% CI: 3,29; 12,25)**;

oraz wystąpienia ciężkich zmian dla 12 tyg.:

ALI 10 = 102/418 (24,4%) vs PLC = 81/205 (39,5%) **RR = 0,62 (95% CI: 0,49; 0,78)**,

ALI 30 = 82/409 (20,0%) vs PLC = 81/205 (39,5%) **RR = 0,51 (95% CI: 0,39; 0,66)**.

Badanie	Dawka ALI (mg)	n / N (%)		RB / RR (95% CI)	RD (95% CI)	Metaanaliza	
		ALI	PLC			RB / RR (95% CI)	RD (95% CI)
BACH	10	79 / 418 (18,9)	68 / 205 (33,2)	0,57 (0,43; 0,75)	-0,14 (-0,22; -0,07)	nd	
	30	66 / 409 (16,1)		0,49 (0,36; 0,65)	-0,17 (-0,24; -0,10)	0,53 (0,44; 0,63)	-0,19 (-0,24; -0,14)
HANDEL		79 / 298 (26,5)	141 / 298 (47,3)	0,56 (0,45; 0,70)	-0,21 (-0,28; -0,13)		
Częstość nawrotów choroby^c							
BACH	10	29 / 115 (25,20)	12 / 34 (35,30)	0,71 (0,41; 1,24)	-0,10 (-0,28; 0,08)	nd	nd
	30	75 / 195 (38,50)	10 / 44 (23,00)	1,09 (0,67; 1,78)	0,03 (-0,14; 0,21)	1,35 (0,93; 1,97)	0,1 (-0,01; 0,22)
HANDEL		46 / 118 (39,00)		1,72 (0,95; 3,09)	0,16 (0,01; 0,31)		

nd – nie dotyczy;

^A obliczenia analityków Agencji (brak obliczeń w AKL wnioskodawcy);

^B obliczenia analityków Agencji, wynikające z błędów w szacowaniach wnioskodawcy – nie wpływa na kierunek wnioskowania;

^C oceny tego punktu dokonywano w 48 tyg. w HANDEL i 24 tyg. w BACH; wyniki tego punktu końcowego z badania BACH pochodzą z publikacji Bissonnette 2010;

^D chorzy wcześniej otrzymujący ALI 10 mg

^E chorzy wcześniej otrzymujący ALI 30 mg

Różnice istotne statystycznie na korzyść ALI w porównaniu do PLC wykazano w badaniach BACH, HANDEL i Bissonnette 2010 i dotyczyły one całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian w badaniu HANDEL, BACH dla obu dawek i Bissonnette 2010 dla dawki 30 mg. Istotną statystycznie przewagę ALI nad PLC wykazano również dla całkowitego ustąpienia zmian w obu badaniach (dla obu dawek) oraz prawie całkowitego ustąpienia zmian w badaniu HANDEL i BACH dla dawki 30 mg. Wyniki metaanalizy były zgodne z wynikami badań BACH i HANDEL. Różnic istotnych statystycznie nie wykazano w ocenie całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian w badaniu Ruzicka 2004 i badaniu Bissonnette 2010 dla dawki 10 mg oraz w ocenie prawie całkowitego ustąpienia zmian w badaniu BACH dla dawki 10 mg.

Dodatkowo, w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011 (dane nieujęte w powyższej tabeli) całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie ALI 30 (62,5%, 10 z 16 badanych) w porównaniu do grupy ALI 10 (12,5%, 2 z 16 badanych), RB=0,20 (0,05; 0,77).

W badaniach BACH i HANDEL brak odpowiedzi na leczenie definiowano jako uzyskanie zmian o natężeniu od łagodnych do ciężkich. Istotną statystycznie przewagę ALI nad PLC wykazano również w ocenie umiarkowanych zmian dla dawki 30 mg w badaniu HANDEL i ciężkich zmian w badaniu HANDEL i BACH (dla obu dawek). Różnic istotnych statystycznie nie wykazano dla oceny zmian łagodnych, umiarkowanych dla dawki 10 mg z BACH i z badania HANDEL oraz dla oceny częstości nawrotów choroby.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności ALI vs PLC – ocena odpowiedzi na leczenie i wpływu na pracę – BACH, HANDEL

Badanie	Dawka ALI (mg)	Średnia, (SD)				MD (95% CI)	Metaanaliza
		ALI	N	PLC	N		MD (95% CI)
ZMIANA ROZLEGŁOŚCI ZMIAN CHOROBYCH							
BACH	10	-40,01% (49,572) mediana: -50,00%	402	-31,93% (45,561) mediana: -33,33%	197	-8,08 (-16,31; 0,15)	nd
	30	-54,15% (46,891) mediana: -75,00%	391			-22,22 (-29,56; -13,16)	-22,29 (-28; -16,58)^B
HANDEL		-46,56% (53,746) (95% CI: -52,99; -40,14)	298	-24,20% (48,214) (95% CI: -29,99; -18,41)	298	-22,36 (-30,56; -14,16) różnica średnich: -22,36 (-31,00; -13,73)^A	
Bissonnette 2010	10	mediana: -47%	21	mediana: -43%	47	bd	nd

Badanie	Dawka ALI (mg)	Średnia, (SD)				MD (95% CI)	Metaanaliza
		ALI	N	PLC	N		MD (95% CI)
(reterapia po badaniu BACH)	30	mediana: -90%	49				
CZAS DO NAWROTU CHOROBY [tygodnie]							
BACH	10	27,14 (bd)	418	23,57 (bd)	205	bd	nd
		24 (bd)	409			bd	bd
HANDEL	30	83,0 (95% CI: 48,3; 83,0)	298	nie osiągnięto	298	bd p = 0,068	bd
CZAS DO ODPOWIEDZI [dni]							
HANDEL	30	mediana: 65	298	mediana: 117	298	bd p < 0,001	bd
CZAS TRWANIA ODPOWIEDZI [tygodnie]							
HANDEL	30	8,3 tyg. (95% CI: 8,1; 8,9)	298	16,9 (95% CI: 6,0; 28,7)	298	bd p = 0,047	nd
OCENA WPŁYWU NA PRACĘ							
Kwestionariusz WLQ							
BACH	10	-1,67 (3,464)	28	-2,76 (5,587)	22	1,09 (-1,43; 3,61)	nd
	30	-0,13 (5,734)	33			2,63 (-0,43; 5,69)	
Kwestionariusz WPAI							
Absentizm (nieobecność w pracy)							
BACH	10	-5,02 (22,194)	27	0 (0)	20	-5,02 (-14,77; 4,73)	nd
	30	1,74 (12,528)	27			1,74 (-3,77; 7,25)	
Prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy)							
BACH	10	-20,31 (32,576)	32	1,90 (30,760)	21	-22,21 (-39,76; -4,66)	nd
	30	-7,00 (31,200)	30			-8,9 (-26,2; 8,4)	
Ogólna utrata produktywności pracy							
BACH	10	-15,79 (31,265)	27	1,50 (31,502)	20	-17,29 (-35,43; 0,85)	nd
	30	-5,12 (33,139)	26			-6,62 (-25,53; 12,29)	
Ograniczenia wykonywania codziennych czynności							
BACH	10	-21,89 (33,734)	37	-11,74 (31,716)	23	-10,15 (-27,32; 7,02)	nd
	30	-20,24 (38,111)	41			-8,5 (-26,87; 9,87)	

bd – brak danych; nd – nie dotyczy;

^A dane z publikacji Fowler 2014;

^B obliczenia analityków Agencji, wynikające z różnic w szacowaniach – nie wpływa na kierunek wnioskowania;

Istotną statystycznie przewagę ALI nad PLC wykazano dla punktów końcowych oceniających czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w badaniu HANDEL, rozległość zmian chorobowych dla dawki 30 mg w badaniu BACH i HANDEL oraz dla prezenteizmu w ocenie wpływu na pracę dla dawki 10 mg z badania BACH. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy były zgodne z wynikami w BACH i HANDEL.

Różnic istotnych statystycznie nie wykazano w odniesieniu do zmiany rozległości choroby ocenianej w badaniu Bissonnette 2010 i dla dawki 10 mg w BACH, do czasu do nawrotu choroby w obu ocenianych badaniach oraz do wpływu na pracę ocenianego w badaniu BACH kwestionariuszami WLQ i WPAI (z wyjątkiem prezenteizmu ocenianego w grupie ALI 10).

Wyniki związane z czasem do odpowiedzi z badań BACH i Bissonette 2010 były niekompletne, toteż nie ujęto ich w powyższej tabeli. W badaniu BACH wskazano jedynie, że czas do odpowiedzi był istotnie statystycznie krótszy w grupie ALI 30 niż w grupie ALI 10 (brak możliwości weryfikacji z uwagi na brak wystarczających danych). Natomiast, w Bissonette 2010 mediana czasu do uzyskania zupełnego lub prawie zupełnego ustąpienia zmian została ustalona jedynie u pacjentów leczonych ALI w dawce 30 mg i wyniosła 85 dni (95% CI: 57; 112).

Dodatkowo, w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011 (dane nieujęte w powyższej tabeli) odnotowano również redukcję rozległości zmian chorobowych: - 25,9% w ALI 10 (N=21) vs -89,4% w ALI 30 (N=47) – brak informacji o istotności różnic.

Jakość życia była oceniana jedynie w badaniu HANDEL (na podstawie kwestionariusza Skindex-29). Stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję względem wartości początkowych na korzyść ocenianej interwencji (w porównaniu do PLC, $p < 0,001$) w każdym analizowanym obszarze: emocji (-22 vs -12), objawów choroby (-33 vs -15), funkcjonowania (-17 vs -10). Również redukcja oceny ogólnej była istotnie statystycznie większa w grupie ALI w porównaniu do PLC (-33 pkt vs -15 pkt, $p < 0,001$).

W badaniach BACH, Bissonette 2010 i Schmitt-Hoffmann 2011 przeprowadzono dodatkowo ocenę stanu psychicznego pacjenta wg skali CES-D. W badaniu Bissonette 2010 nie wykazano żadnych nieprawidłowości pod kątem oceny psychicznej, podobnie jak w badaniu Schmitt-Hoffman 2011, w którym wskazano, że nie raportowano istotnych klinicznie zmian (wg CES-S). W badaniu BACH niekorzystne zmiany wg CES-D (zdefiniowane jako spadek względem wartości początkowych o ≥ 4 pkt i maksymalną uzyskaną punktację ≥ 20 w którymkolwiek punkcie czasowym leczenia) raportowano u 8%, 7% i 6% pacjentów odpowiednio w grupach ALI 10 i ALI 30 i PLC. W badaniu oceniono, że średnia CES-D we wszystkich grupach była podobna.

Badania obserwacyjne

Z uwagi na obecność badań obserwacyjnych przeprowadzonych na dużych populacjach pacjentów, w niniejszej AWA odstąpiono od opisywania wyników dotyczących skuteczności z małych badań obserwacyjnych (≤ 20 pacjentów miało ciężki wyprysk rąk). Ich wyniki znajdują się w roz. 1.8.4. analizy wnioskodawcy.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności praktycznej ALI 30 mg (10 mg stosowano głównie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych)

Punkt końcowy		FUGETTA (N=549) ^A		PASSION (N=631)		TOCCATA (N=680)	Dirschka 2011 (N=249)
		12 tyg.	24 tyg.	12 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.
Całkowite ustąpienia zmian	n (%) pacjentów	65 (11,8)	124 (22,6)	226 (35,8) ^B	300 (47,5) ^B	214 (31,4) ^B	64 (25,7)
Prawie całkowite ustąpienie zmian		125 (22,8)	167 (30,5)			172 (25,3) ^B	52 (20,9)
Łagodne zmiany		176 (32,1)	141 (25,7)	bd	146 (23,1) ^B	bd	43 (17,3)
Umiarkowane zmiany		145 (26,4)	88 (16,1)	bd	127 (20,1) ^B	bd	bd
Ciężkie zmiany		37 (6,8)	27 (5,0)	bd	58 (9,2) ^B	bd	bd
Mediana (zakres) do odpowiedzi wg PGA [dn.]		bd	bd	bd	84 (1-224)	bd	86,5 (bd)

^A podano dla pacjentów z ciężką postacią na wejściu do badania oraz łącznie dla obu dawek ALI.

^B wg analizy LOCF, którą zastosowano z powodu brakujących danych.

W dużych badaniach obserwacyjnych po leczeniu ALI odpowiedź kliniczna wg PGA (całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian) wystąpiła u 35-36% pacjentów w 12 tygodniu oraz u 47-57% pacjentów w 24 tygodniu leczenia. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi klinicznej wyniosła ok 2,8 miesiąca. Po 24 tygodniach leczenia ALI obserwowano łagodne zmiany skórne u 17-32% pacjentów, umiarkowane u 16-26% osób, a ciężkie u 5-9% chorych.

Dodatkowo w badaniu PASSION poinformowano, że odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby na początku badania (62%) zmniejszył się do 3,2% w 12 tygodniu oraz do 1,1% w 24 tygodniu leczenia ALI (w niniejszej AWA wyników tych nie przedstawiono tabelarycznie).

W badaniu Politek 2016 (zakres czasu leczenia: 1 dzień-1,8 roku) dobry efekt leczenia (PGA-1) osiągnięto u 51,6% pacjentów (49 z 95), umiarkowany efekt leczenia (PGA-2) u 18,9% pacjentów, a niepowodzenie leczenia (PGA-3: brak poprawy lub pogorszenie) u 8,4% pacjentów. U 26 z 95 (27,4%) pacjentów przerwano leczenie ALI z powodu zniknięcia zmian na rękach (czyste lub prawie czyste; 2 osoby utracono z obserwacji). Nawrót choroby wystąpił u 9 pacjentów (34,6%), z których 6 ponownie otrzymało ALI. Mediana do nawrotu/ponownej terapii wyniosła 3 miesiące. U 5 pacjentów nawrót miał miejsce przed 3 miesiącem leczenia (w niniejszej AWA wyników tych nie przedstawiono tabelarycznie).

Tabela 17. Wyniki analizy jakości życia po leczeniu ALI

Punkt końcowy	Wartości początkowe	4 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
	FUGETTA odpowiednio dla 30 mg (N=581) / 10 mg (N=77)			
Średni (SD) wynik DLQI	14,61 (6,86) / 14,03 (7,45)	9,27 (6,7) / 8,16 (6,7)	bd	4,50 (5,5) / 3,67 (4,1)
Średnia (SD) zmiana w wyn ku DLQI vs baseline	-	-5,52 (bd) / -5,51 (bd)	-8,5 (bd) / -7,1 (bd)	-10,4 (8,04) / -10,84 (7,29)
PASSION (n=631)				
Średnia (SD) EQ-5D	0,76 (0,25)	bd	0,93 (0,12)	0,94 (0,12)
Średnia (SD) EQ-5D VAS	53,6 (23,55)	bd	75,6 (20,93)	80,8 (19,23)

W badaniu FUGETTA średnia redukcja wyniku DLQI w 24 tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi wyniosła -10,4 (SD: 8,04) dla ALI 30 mg i -10,8 (SD: 7,29) dla ALI 10 mg. W badaniu PASSION obserwowano wzrost w wynikach EQ-5D o 0,18 pkt. i EQ-5D VAS o 27,2 pkt. w 24 tygodniu w porównaniu z wynikami początkowymi.

Dodatkowo w badaniu Dirischka 2010 wskazano, że po leczeniu ALI wszystkie z 20 predefiniowanych aspektów choroby osiągnięto u $\geq 57\%$ pacjentów wg kwestionariusza PBI-HE (w niniejszej AWA wyników tych nie przedstawiono tabelarycznie). Ponadto w badaniu tym poinformowano, że u 8,1% odnotowano niekorzystne zmiany w punktacji CES-D (osiągnięcie ≥ 20 pkt jednocześnie uzyskując ≥ 4 punktową zmianę wyniku w dowolnym momencie aktywnego leczenia w stosunku do początku badania).

Tabela 18. Inne punkty końcowe dotyczące skuteczności ALI 30 (10 mg stosowano głównie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych)

Punkt końcowy		Wartości początkowe	12 tyg.	24 tyg.
PASSION (N=631)				
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 [% pacjentów]	bardzo silne	29,1	2,0	1,4
	silne	49,4	10,6	8,5
	brak	2,7	50,6	63,7
FUGETTA (N = 658)				
Brak wpływu choroby na zdolność do pracy [n (%)]		65-88%		
Liczba dni ze zwolnieniem lekarskim [mediana]		0		

^A wg analizy LOCF, którą zastosowano z powodu brakujących danych.

W badaniu PASSION odsetek chorych niezdolnych do pracy z 12,4% na początku badania zmniejszył się do 2,2% po 24 tygodniach leczenia ALI. Średnia liczba kolejnych dni absencji w pracy po 24 tygodniach terapii ALI zmniejszyła się z 22,3 (SD: 29,1) do 14,8 (SD: 8,09). W badaniu obserwowano także poprawę w ocenie wpływu na upośledzenie zdolności do pracy, na przykład z 29,1% pacjentów, którzy raportowali bardzo silny wpływ do 1,4% po 24 tygodniach leczenia ALI.

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

Badania dla komparatorów

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników badań, wybranych przez wnioskodawcę jako komparatory dla alitretynoiny.

ACYTRETINA

W badaniu Politiek 2016 (3 dni – 10,3 lat) dobry efekt leczenia osiągnięto u 47,7% pacjentów (52 z 109), umiarkowany efekt leczenia u 22,0% pacjentów, a niepowodzenie leczenia (brak poprawy lub pogorszenie) u 10,1% pacjentów. U 26 z 109 (23,9%) pacjentów przerwano leczenie ACY z powodu zniknięcia zmian na rękach

(brak lub prawie brak zmian na dłoniach). Nawrót choroby wystąpił u 7 pacjentów (26,9%). Mediana do nawrotu wyniosła 4 miesiące. U 10 pacjentów (38,5%) odnotowano brak choroby w okresie od 1 miesiąca do ponad roku. Badanie prospektywne Tan 2015 obejmowało okres obserwacji 12 (wcześniejsze uzyskanie odpowiedzi) lub 24 tygodnie. Wyniki przedstawiono dla 9 pacjentów. Zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych wg PGA dotyczyło 33,3% pacjentów (95% CI: 9; 69), natomiast zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych lub łagodne zmiany chorobowe wg PGA – 44,0% (95% CI: 15; 77). Nie raportowano istotnej statystycznie redukcji w rozległości choroby ($p=0,69$).

CYKLOSPORYNA

Badanie RCT Granlund 1996 oceniało skuteczność działania cyklosporyny i BDP (mGKS, 17,21-dipropionian betametazonu) skuteczności w dwóch fazach: I faza 0-6 tyg., II faza: 6-12 tyg. oraz przez okres follow-up 12-36 tyg. Wyniki skuteczności CYK przedstawiono na grupie liczącej 16 pacjentów.

W pierwszym etapie oceny powodzenie terapii dotyczyło 50% chorych. Raportowano średnią zmianę aktywności choroby o -6 pkt (SD: 4,3; 95% CI -8,2; -3,8). Odnotowano istotną statystycznie redukcję w ocenie rozległości zmian chorobowych (skórnych), występowaniu swędzenia, użyciu emolientów i zaburzeń snu. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii oceniona zarówno przez lekarza, jak i pacjenta dotyczyła po 60% pacjentów. W drugim etapie oceny średnia zmiana aktywności choroby wyniosła -3,3 pkt (SD: 3,4; 95% CI -5,2; -1,4). W ocenie ogólnej, dobra lub bardzo dobra skuteczność dotyczyła w ocenie lekarza 75% pacjentów, natomiast w ocenie pacjentów - 50%. Nawrót choroby nastąpił u 50% chorych po 2 tyg. ($n/N=4/8$) i u 87,5% po 24 tyg. badania ($n/N=7/8$).

AZATIOPRYNA

Skuteczność w badaniu retrospektywnym Oosterhaven 2017 oceniano dla okresu obserwacji wynoszącego 3 miesiące i w populacji liczącej 30 chorych. Przed dokonaniem oceny terapię przerwano u 17 z 30 pacjentów (u 15 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych; 2 chorych zostało utraconych z obserwacji). Raportowano 7 pacjentów (23,3%) z dobrą poprawą (zupełne, prawie zupełne i znaczne ustąpienie zmian); 5 pacjentów (16,7%) z umiarkowaną poprawą oraz 1 pacjenta (3,3%) bez zmiany lub z pogorszeniem.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy dokonano zarówno na podstawie badań randomizowanych, jak i obserwacyjnych. Poniżej przedstawiono wybrane najważniejsze punkty końcowe. Część podanych w tabeli danych stanowią obliczenia własne wnioskodawcy, które zostały zweryfikowane lub uzupełnione przez analityków Agencji. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono w tabelach pogrubioną czcionką.

Badania randomizowane – porównanie z placebo

Przedstawione poniżej wyniki badań dotyczą porównania ALI w dawkach 10 i/lub 30 mg z PLC (BACH, HANDEL, Bissonnette 2010) oraz obu dawek ALI ze sobą (Schmitt-Hoffman 2011). W AKL wnioskodawcy nie uwzględniono danych z badania Ruzicka 2004 ze względu na brak wyodrębnionych w publikacji wyników dla pacjentów z ciężką postacią choroby (czas obserwacji 16 tyg.), natomiast w ramach AWA zostały one przeanalizowane (dla szerszej grupy pacjentów) i skomentowane w niniejszym rozdziale. Wyniki bezpieczeństwa w badaniu BACH przedstawiano z 28 tyg. okresu obserwacji, w Bissonnette 2010 – kolejnych 28 tyg. po badaniu BACH (reterapia), HANDEL – 72 tyg. W badaniu Schmitt-Hoffman 2011 przedstawiono dane dotyczące 40 tyg. okresu obserwacji. W powyższej tabeli przedstawiano wyniki dotyczące działań niepożądanych raportowanych u co najmniej 3% badanych.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony, działania niepożądane (DN) i ciężkie działania niepożądane – badania BACH, HANDEL, Bissonnette 2010

Działania niepożądane	Badanie	Dawka ALI (mg)	n / N (%)		RR	RD	Metaanaliza	
			ALI	PLC	(95% CI)		RR	RD
Zgony	BACH	10	1 / 418 (0,2)	0 / 203	1,46 (0,06; 35,7)	0,00 (-0,01; 0,01)	nd	
			0 / 410		-	-		
	HANDEL	30	1 / 296 ^A 0 / 296 ^B	1 / 298 ^A 3 / 298 ^B	1,01 (0,06; 16,2) ^A 0,14 (0,01; 2,77) ^B	0,00 (-0,01; 0,01) ^A -0,01 (-0,02; 0,00) ^B		
DN prowadzące do zgonu	Bissonnette 2010	10	1 / 21 (4,8)	0 / 45	6,27 (0,27; 147,86)	0,05 (-0,06; 0,16)	nd	
		30	0 / 50	0 / 46	-	-		
Ciężkie DN	BACH	10	17 / 418 (4,1)	3 / 203 (1,5)	2,75 (0,82; 9,28)	0,03 (0,00; 0,05)	nd	
			11 / 410 (2,7)		1,82 (0,51; 6,44)	0,01 (-0,01; 0,03)		
	HANDEL ^D	30	11 / 296 (3,7)	11 / 298 (3,7)	1,01 (0,44; 2,29)	0,00 (-0,03; 0,03)	1,22 (0,62; 2,42)	0,01 (-0,01; 0,03)
	Bissonnette 2010	10	1 / 21 (4,8)	0 / 45	6,27 (0,27; 147,86)	0,05 (-0,06; 0,16)	nd	
		30	2 / 50 (4,0)	0 / 46	4,51 (0,22; 91,50)	0,04 (-0,03; 0,11)		
Ciężkie DN związane z leczeniem	BACH	10	4 / 418 (1,0)	2 / 203 (1,0)	0,97 (0,18; 5,26)	0 (-0,02; 0,02)	nd	
			4 / 410 (1,0)		0,99 (0,18; 5,36)	0 (-0,02; 0,02)		
	HANDEL ^D	30	1 / 296 (0,3) ^B	4 / 298 (1,3) ^B	0,25 (0,03; 2,24)	-0,01 (-0,02; 0)		
DN ogółem	BACH	10	216 / 418 (51,7)	101 / 203 (49,8)	1,04 (0,88; 1,23)	0,02 (-0,06; 0,10)	nd	
			244 / 410 (59,5)		1,20 (1,02; 1,40)	0,10 (0,01; 0,18)		
	HANDEL	30	216 / 296 (73,0)	155 / 298 (52,0)	1,40 (1,23; 1,60)	0,21 (0,13; 0,29)	1,32 (1,19; 1,46)	0,16 (0,1; 0,22)
	Bissonnette 2010	10	9 / 21 (42,9)	12 / 45 (26,1)	1,61 (0,80; 3,21)	0,16 (-0,09; 0,41)	nd	
		30	22 / 50 (44,0)	12 / 46 (26,1)	1,65 (0,93; 2,94)	0,17 (-0,02; 0,36)		
DN ogółem związane z leczeniem	BACH	10	155 / 418 (37,1)	70 / 203 (34,5)	1,08 (0,86; 1,35)	0,03 (-0,05; 0,11)	nd	
			203 / 410 (49,5)		1,44 (1,16; 1,78)	0,15 (0,07; 0,23)		
	HANDEL	30	136 / 296 (46,0)	48 / 298 (16,0)	2,85 (2,14; 3,80)	0,30 (0,23; 0,37)		
	Bissonnette 2010	10	5 / 21 (23,8)	8 / 45 (17,4)	1,34 (0,50; 3,60)	0,06 (-0,15; 0,27)	nd	
		30	16 / 50 (32,0)	8 / 46 (17,4)	1,80 (0,85; 3,80)	0,14 (-0,03; 0,31)		
DN prowadzące do przerwania leczenia	BACH	10	24 / 418 (5,7)	11 / 203 (5,4)	1,06 (0,53; 2,12)	0,00 (-0,04; 0,04)	nd	
			39 / 410 (9,5)		1,76 (0,92; 3,35)	0,04 (0,00; 0,08)		
	HANDEL	30	32 / 296 (11,0)	13 / 298 (4,0)	2,48 (1,33; 4,63)	0,06 (0,02; 0,11)	2,09 (1,34; 3,28)	0,05 (0,02; 0,08)
		10	2 / 21 (9,5)	2 / 45 (4,3)	2,14 (0,32; 14,19)	0,05 (-0,09; 0,19)	nd	

Działania niepożądane	Badanie	Dawka ALI (mg)	n / N (%)		RR	RD	Metaanaliza	
			ALI	PLC	(95% CI)		RR	RD
	Bissonnette 2010	30	2 / 50 (4,0)	2 / 46 (4,3)	0,90 (0,13; 6,13)	0,00 (-0,09; 0,08)		
Działania niepożądane								
Ból głowy	BACH	10	45 / 418 (11,0)	13 / 204 (6,0)	1,69 (0,93; 3,06)	0,04 (0,00; 0,09)	nd	
		30	81 / 409 (20,0)		3,11 (1,77; 5,45)	0,13 (0,08; 0,19)	3,42 (2,44; 4,80)	0,17 (0,09; 0,25)
	HANDEL	87 / 296 (29,4)	24 / 298 (8,1)	3,65 (2,39; 5,57)	0,21 (0,15; 0,27)			
	Bissonnette 2010	10	0 / 21	0 / 45	-	-	nd	
		30	7 / 50 (14,0)	0 / 46	13,53 (0,79; 230,37)	0,14 (0,04; 0,24)		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	BACH	10	5 / 418 (1,0)	4 / 204 (2,0)	0,61 (0,17; 2,25)	-0,01 (-0,03; 0,01)	nd	
		30	9 / 409 (2,0)		1,12 (0,35; 3,60)	0,00 (-0,02; 0,03)	1,42 (0,79; 2,56)	0,01 (-0,01; 0,04)
	HANDEL	20 / 296 (6,8)	13 / 298 (4,4)	1,55 (0,79; 3,06)	0,02 (-0,01; 0,06)			
Zapalenie nosogardzieli	BACH	10	22 / 418 (5,0)	14 / 204 (7,0)	0,77 (0,40; 1,47)	-0,02 (-0,06; 0,02)	nd	
		30	24 / 409 (6,0)		0,86 (0,45; 1,62)	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,82 (0,49; 1,36)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	HANDEL	9 / 296 (3,0)	12 / 298 (4,0)	0,76 (0,32; 1,77)	-0,01 (-0,04; 0,02)			
	Bissonnette 2010	10	1 / 21 (4,8)	2 / 45 (4,3)	1,07 (0,10; 11,17)	0,00 (-0,11; 0,11)	nd	
		30	2 / 50 (4,0)	2 / 46 (4,3)	0,90 (0,13; 6,13)	0,00 (-0,09; 0,08)		
Rumień	BACH	10	7 / 418 (2,0)	3 / 204 (2,0)	1,14 (0,30; 4,36)	0,00 (-0,02; 0,02)	nd	
		30	30 / 409 (7,0)		4,95 (1,53; 16,03)^c	0,06 (0,03; 0,09)	5,77 (2,10; 15,87)^c	0,04 (0,02; 0,06)
	HANDEL	9 / 296 (3,0)	1 / 298 (0,3)	9,06 (1,16; 71,07)	0,03 (0,01; 0,05)			
	Bissonnette 2010	10	1 / 21 (4,8)	0 / 45	6,27 (0,27; 147,86)	0,05 (-0,06; 0,16)	nd	
	30	6 / 50 (12,0)	0 / 46	11,73 (0,68; 202,44)	0,12 (0,02; 0,22)			
Nudności	BACH	10	10 / 418 (2,0)	3 / 204 (2,0)	1,63 (0,45; 5,85)	0,01 (-0,01; 0,03)	nd	
		30	14 / 409 (7,4)		2,33 (0,68; 8,01)	0,02 (0,00; 0,04)	3,93 (1,79; 8,61)	0,04 (0,00; 0,08)
	HANDEL	22 / 296 (7,4)	4 / 298 (1,3)	5,54 (1,93; 15,87)	0,06 (0,03; 0,09)			
Zwiększony poziom trójglicerydów we krwi	BACH	10	3 / 418 (1,0)	0 / 204	3,42 (0,18; 65,99)	0,01 (0,00; 0,02)	nd	
		30	12 / 409 (3,0)		12,50 (0,74; 210,07)	0,03 (0,01; 0,05)	7,66 (2,00; 29,30)	0,03 (0,02; 0,05)
	HANDEL	12 / 296 (4,1)	2 / 298 (0,7)	6,04 (1,36; 26,76)	0,03 (0,01; 0,06)			
	Bissonnette 2010	10	1 / 21 (4,8)	0 / 45	6,27 (0,27; 147,86)	0,05 (-0,06; 0,16)	nd	
		30	0 / 50	0 / 46	-	-		
	BACH	10	5 / 418 (1,0)	2 / 204 (1,0)	1,22 (0,24; 6,24)	0,00 (-0,01; 0,02)		

Działania niepożądane	Badanie	Dawka ALI (mg)	n / N (%)		RR	RD	Metaanaliza	
			ALI	PLC	(95% CI)		RR	RD
Zaczerwienienie (ang. flushing)	HANDEL	30	18 / 409 (4,0)		4,49 (1,05; 19,16)	0,03 (0,01; 0,06)	7,92 (2,56; 24,54)	0,04 (0,03; 0,06)
			17 / 296 (5,7)	1 / 298 (0,3)	17,11 (2,29; 127,78)	0,05 (0,03; 0,08)		
Zapalenie zatok	HANDEL	30	8 / 296 (2,7)	9 / 298 (3,0)	0,89 (0,35; 2,29)	0,00 (-0,03; 0,02)	nd	
Wysypka			9 / 296 (3,0)	6 / 298 (2,0)	1,51 (0,54; 4,19)	0,01 (-0,01; 0,04)		
Zaburzenia psychiczne			24 / 296 (8,0)	21 / 298 (7)	1,15 (0,66; 2,02)	0,01 (-0,03; 0,05)		
Kaszel			9 / 296 (3,0)	4 / 298 (1,3)	2,27 (0,71; 7,27)	0,02 (-0,01; 0,04)		
Szum w uszach			13 / 296 (4,4)	3 / 298 (1,0)	4,36 (1,26; 15,15)	0,03 (0,01; 0,06)		
Zaostrzenie wyprysku	BACH	10	16 / 418 (4,0)	10 / 204 (5,0)	0,78 (0,36; 1,69)	-0,01 (-0,05; 0,02)	nd	
		30	13 / 409 (3,0)		0,65 (0,29; 1,45)	-0,02 (-0,05; 0,02)		
Zapalenie skóry		10	7 / 418 (2,0)	5 / 204 (3,0)	0,68 (0,22; 2,13)	-0,01 (-0,03; 0,02)		
		30	7 / 409 (2,0)		0,70 (0,22; 2,17)	-0,01 (-0,03; 0,02)		
Suchość warg	BACH	10	1 / 21 (4,8)	1 / 45 (2,2)	2,14 (0,14; 32,63)	0,03 (-0,08; 0,13)	nd	
		30	0 / 50	1 / 46 (2,2)	0,30 (0,01; 7,20)	-0,02 (-0,08; 0,04)		
	Bissonnette 2010	10	9 / 418 (2,0)	4 / 204 (2,0)	1,10 (0,34; 3,52)	0,00 (-0,02; 0,03)		
		30	15 / 409 (4,0)		1,87 (0,63; 5,56)	0,02 (-0,01; 0,04)		
Suchość w ustach	BACH	10	0 / 21	1 / 45 (2,2)	0,70 (0,03; 16,43)	-0,02 (-0,10; 0,06)	nd	
		30	1 / 50 (2,0)	1 / 46 (2,2)	0,90 (0,06; 13,97)	0,00 (-0,06; 0,06)		
	Bissonnette 2010	10	10 / 418 (2,0)	2 / 204 (1,0)	2,44 (0,54; 11,03)	0,01 (-0,01; 0,03)		
		30	10 / 409 (2,0)		2,49 (0,55; 11,28)	0,01 (-0,01; 0,03)		
Zwiększony poziom fosfatazy kreatynowej we krwi	BACH	10	1 / 21 (4,8)	1 / 45 (2,2)	2,14 (0,14; 32,63)	0,03 (-0,08; 0,13)	nd	
		30	2 / 50 (4,0)	1 / 46 (2,2)	1,80 (0,17; 19,19)	0,02 (-0,05; 0,09)		
Zwiększony poziom fosfatazy kreatynowej we krwi	BACH	10	8 / 418 (2,0)	4 / 204 (2,0)	0,98 (0,30; 3,20)	0,00 (-0,02; 0,02)	nd	
		30	13 / 409 (3,0)		1,62 (0,54; 4,91)	0,01 (-0,01; 0,04)		

^A zaobserwowane podczas leczenia;

^B zaobserwowane po okresie leczenia (follow-up);

^C obliczenia analityków Agencji, wynikające z różnic w szacowaniach – nie wpływa na kierunek wnioskowania;

^D dane z publikacji Fowler 2014 (HANDEL); w badaniu raportowano zdarzenia u łącznie 21 pacjentów: 2 pacjentów w fazie run-in, 10 – w trakcie leczenia, 10 w fazie follow-up; u 1 pacjenta raportowano 2 ciężkie DN (podczas leczenia i w follow-up); nie zidentyfikowano szczególnych DN wśród 14 raportowanych, oprócz zapalenia trzustki u 2 pacjentów (bez historii nadużywania a alkoholu); podczas fazy follow-up raportowano ciężkie DN uznane za prawdopodobnie związane z leczeniem: 1 w grupie ALI i 4 w grupie PLC.

W badaniu BACH raportowano 1 zgon (w wyniku zawału mięśnia sercowego), który wg badaczy nie był związany z prowadzonym leczeniem. Zdarzenie to wystąpiło w grupie ALI 10. W badaniu HANDEL raportowano łącznie 5 zgonów, 1 – w grupie ALI (samobójstwo) i 4 w grupie PLC (wypadek w domu, chłoniak niezłośliwy, śmierć naturalna, zabójstwo). Dodatkowo, w badaniu Bissonette 2010 również w grupie ALI 10 wystąpiło jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do śmierci pacjenta (ostra niewydolność serca, uznana za niezwiązaną z leczeniem).

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść ALI w porównaniu do PLC wykazano dla oceny ciężkich działań niepożądanych w grupie 10 mg w badaniu BACH, dla DN ogółem i DN ogółem uznanych za związane z leczeniem raportowanych w grupie leczonej dawką 30 mg w badaniach BACH i HANDEL oraz dla DN prowadzących do przerwania leczenia w badaniu HANDEL. Wyniki te potwierdza również przeprowadzona metaanaliza wyników badań BACH i HANDEL. Różnice istotnie statystycznie nie wystąpiły w ocenie zgonów, DN prowadzących do zgonu, ciężkich DN i ciężkich DN uznanych za związane z leczeniem.

W ocenie poszczególnych działań niepożądanych różnice istotnie statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii wystąpiły w porównaniu wyników dotyczących: bólu głowy w każdym z badań, wystąpienia rumienia i zaczerwienienia w badaniach BACH i HANDEL, nudnościach, zwiększonego poziomu trójglicerydów we krwi oraz szumu w uszach w badaniu HANDEL. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należą: ból głowy (od 11 do 29%), rumień (od 2 do 12%), zaburzenia psychiczne (8%), nudności (2 do 7%), zakażenia górnych dróg oddechowych (1 do 7%), zapalenie nosogardzieli (3 do 6%), zaczerwienienie (od 1 do 6%). Dla pozostałych poszczególnych DN nie raportowano różnic istotnych statystycznie.

Całkowita liczba DN wymagających leczenia w badaniu HANDEL wyniosła 620 (u 296 pacjentów) w grupie ALI 30 i 325 (u 298 pacjentów) w grupie PLC. Dodatkowo, w badaniu HANDEL przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych związanych ze stanem psychicznym pacjenta. Najczęściej zgłaszano depresję (2% w grupie ALI, 1% w grupie PLC). Pozostałe, szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 1.5, 1.6.).

W badaniu Ruzicka 2004 (dane nieujęte w powyższej tabeli) działania niepożądane ogółem zarówno w grupach ALI 10, ALI 20, jak i PLC dotyczyły 35% pacjentów. Różnice w wynikach pomiędzy powyższymi grupami w zakresie każdego raportowanego DN nie były istotne statystycznie (różnice istotne statystycznie uzyskano dla porównania ALI 40 vs PLC: w zakresie DN ogółem odpowiednio 53% vs 35% i bólu głowy odpowiednio 27% vs 9%). W grupie ALI 10 najczęściej występował ból głowy (5%), dreszcze i zapalenie gardła (po 3%).

Wnioskodawca w swojej ALK (rozdz. 1.7.) przedstawił również wyniki badania Schmitt-Hoffmann 2011 porównującego dawkę 10 i 30 mg alitretynoiny. Wyniki badania potwierdzają informacje płynące z powyżej przedstawionych RCT. Do najczęściej raportowanych DN należy: ból głowy (50% w ALI 30 i 44% w ALI 10), zaczerwienienie (44% w ALI 30 i 13% w ALI 10), zapalenie nosogardzieli, zmęczenie (w obu: 13% w ALI 30 i 25% w ALI 10), suchość ust i ból pleców (w obu: 6% w ALI 30 i 25% w ALI 10). W badaniu nie odnotowano zgonów, ciężkich DN i DN prowadzących do przerwania badania.

Badania obserwacyjne

W żadnym badaniu obserwacyjnym, uwzględnionym w AKL wnioskodawcy, nie raportowano zgonów pacjentów.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 24 tygodniowym okresie obserwacji

Działania niepożądane	FUGETTA (N=662)	PASSION (N=631)	TOCCATA (N=680)	Dirschka 2010 (N=248)
Ciężkie DN ogółem	2 (0,3) ^A	8 (1,3) ^C	4 (0,6) ^E	3 (1,21) ^G
DN prowadzące do przerwania leczenia	22 (3) ^B	45 (7,1) ^D , w tym 42 (6,7) DNZL	42 (6,2) ^F	21 (8,5) ^H
DN ogółem	97 (14,7)	116 (18,4), w tym 104 (16,5) DNZL	156 (23)	bd
Raportowane DN	ból głowy: 31 (4,7); hipertrójglicydemia: 13 (2); wzrost TG: 10 (1,5); nudności: 9 (1,4); wzrost cholesterolu: 8 (1,2); zaczerwienienie: 7 (1,1); hipercholesterolemia, ból stawów: 6 (0,9); świąd: 3 (0,5); pokrzywka: 2 (0,3); wzrost kreatyniny, nieżyt żołądka, zapalenie skóry, choroba grypopodobna,	ból głowy: 42 (6,7); wzrost TG: 9 (1,4); wzrost cholesterolu, rumień, nudności, mialgia: 7 (1,1);	ból głowy: 51 (7,5); wzrost TG: 33 (4,9); wzrost cholesterolu: 26 (3,9)	ból głowy: 46 (18,5); wzrost LDL: 43 (32,6); spadek HDL: 21 (15,8); spadek TSH: 23 (10,4); zapalenie nosogardzieli: 23 (9,3); wzrost cholesterolu: 13 (9,8); wzrost TG: 12 (9); zaczerwienienie: 17 (6,9); świąd: 8 (3,2); wzrost AlAT: 7 (2,9); grypa, nudności, zmęczenie, wzrost fosfokinazy kreatynowej: 6 (2,4); migrena, rumień, wymioty: 5 (2); spadek tyroksyny: 4 (1,8); wzrost

	zaburzenia nadciśnienie: 1 (0,2)	snu,		TSH: 3 (1,4); wzrost tyroksyny: 1 (0,5)
--	-------------------------------------	------	--	--

DNZL – działania niepożądane związane z leczeniem. TG – trójglicerydy,

^A parastezja i cięża, którą przerwano bez komplikacji.

^B ból głowy (n=7), nudności (n=5), ból stawów, depresja i hipertrójglicydemia (n=3), większość z nich uznano za związanych z leczeniem oraz ciężka parastezja (n=1), dla której nie wykazano związku z leczeniem.

^C łysienie, ból głowy, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, ból nerek, zawał mięśnia sercowego, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrost stężenia lipidów (każdy n=1) i wzrost TG (n=2).

^D do najczęstszych 5 należała: mialgia, depresja, hipercholesterolemia i nudności (każde n=4) i ból głowy (n=9).

^E obrzęk limfatyczny, paranoja, zapalenie jelita grubego i odczynicy, obrzęk tkanek miękkich.

^F najczęściej z powodu bólu głowy (n=26), istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych, w większości z powodu cholesterolu (n=21).

^G zawroty głowy i czyrak (niezwiązane z leczeniem), obrzęk naczyń ruchowy po zakażeniu gardła (pośrednio związany z leczeniem).

^H głównie z powodu bólu głowy.

W dużych badaniach obserwacyjnych po leczeniu ALI obserwowano ciężkie działania niepożądane u 0,3-1,3% pacjentów, a działania niepożądane ogółem u 14,7-23% osób. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 3-8,5% pacjentów (głównie z powodu bólu głowy). Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (4,7-18,5%) oraz zaburzenia w wynikach laboratoryjnych, głównie cholesterolu i trójglicerydów.

W średnich i małych badaniach obserwacyjnych (Politiek 2016: n=95; Urrutia 2016, n=62; Kwon 2016, n=27; Gola 2013, n=15; Gola 2014, n=15; Kubica 2011, n=12) po podaniu ALI u 43,5-80% pacjentów obserwowano działania niepożądane. Najczęstszymi z nich były: ból głowy (26-41,7%), hipercholesterolemia (32,3%), objawy żołądkowo-jelitowe (18,9%), suchość śluzówkowo-skórna (11,1-33,3%), wzrost trójglicerydów (10,5-33,3%), wzrost kinazy kreatynowej (6,7-20%), świąd (11,1%). Ponadto obserwowano: nudności/wymioty (7,4%), wzrost cholesterolu (5,3-13,3%), hipercholesterolemię z hipertrójglicydemią (6,5%), zaczerwienienie twarzy (3,7-6,3%), zaburzenia widzenia, zaburzenia nastroju, ból mięśni (5,3%), zespół suchego oka, suchość skóry (4,8%), złe samopoczucie, zaburzenia smaku (4,2%), zawroty głowy (2,1-3,7%), ból stawów (3,2%), hipertrójglicydemię, zmiany w liczbie leukocytów, podwyższony poziom TSH (3,2%), wysypkę/swędzenie, utratę włosów, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, depresję lub objawy z nią związane, zwiększenie masy ciała (2,1%). U pojedynczych pacjentów obserwowano: hiperglicydemię, krwawienie z nosa, obrzęk, pogłębienie trądziku różowatego, rogowacenie naskórka, bezsenność, zachowania samobójcze³, neuropatię obwodową, zapalenie mieszków włosowych, obniżone libido, duszność. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 3-29,5%⁴ chorych (głównie z powodu bólu głowy).

W długoterminowym badaniu Morris 2015, po wprowadzeniu ALI do obrotu (5.10.2008-31.07.2014 r.) raportowano 3 887 zdarzeń niepożądanych dla 1 794 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były: bóle głowy/migreny (29%, n=518 pacjentów), dyslipidemia (16%, n=287), depresja i związane z nią objawy (8%, n=147), nudności (5%, n=88) oraz zaburzenia widzenia i związane z nimi objawy (4,6%, n=83). Rzadziej raportowano: zaczerwienienie (3%, n=58), rumień (2%, n=38), wzrost aktywności kinazy kreatynowej we krwi (2%, n=37) oraz suchość warg (1%, n=18).

W badaniu odnotowano 12 (0,7%) ciąż podczas terapii ALI (czas ekspozycji płodu na terapię wynosił: od 3 dni do 1 miesiąca), z których 9 przerwano na życzenie, 2 uległy spontanicznej aborcji, a 1 zakończyła się porodem dziecka bez komplikacji.

147 (8%) pacjentów zgłosiło depresję oraz powiązane z nią objawy, w tym 25 (17%) przypadków uznano za ciężkie. U 20 (13,6%) pacjentów odnotowano myśli samobójcze, a u 1 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 retinoidów, do których należy ALI.

Wśród 287 (16%) chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej, u 142 (49,5%) z nich stwierdzono wzrost stężenia cholesterolu, a u 6 (2%) wzrost specyficznie stężenia LDL. Ogółem, odnotowano zwiększenie stężenia lipidów u 39 (13,6%) chorych, natomiast zwiększenie stężenia trójglicerydów – u 191 (66,6%) osób.

W badaniu analizowano 359 zgłoszeń zaburzeń żołądkowo-jelitowych u pacjentów leczonych ALI, w tym 3 z nich dotyczyły chorób zapalnych jelit (choroby Crohna, zapalenie okrężnicy, niespecyficznego zapalenia jelit).

Zgłoszono także 8 przypadków łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego (charakteryzującego się ciężkimi uporczywymi bólami głowy, nudnościami, wymiotami i zaburzeniami widzenia).

³ działanie uznano za poważne.

⁴ Najwięcej obserwowano w badaniu Politiek 2016: ból głowy (n=14), objawy żołądkowo-jelitowe (n=9), wzrost TG (n=3), suchość śluzówki, zmiany nastroju, zaczerwienienie, ból mięśni, złe samopoczucie (n=2), krwawienie z nosa, utrata włosów, zaburzenia smaku, objawy depresji, zachowania samobójcze, zaburzenia widzenia, zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, neuropatia obwodowa (n=1).

Tabela 21. Zestawienie działań niepożądanych z badania dla komparatorów

Granlund 1996 (RCT)	Politiek 2016 (retrospektywne)	Tan 2015 (prospektywne)	Oosterhaven 2017 (retrospektywne)
CYK [bd] (N=28)	ACY [3 dni-10,3 lat] (N=109)	ACY [12 lub 24 tygodnie] (N=9)	AZA [0,46-70,18 miesięcy] (N=30)
<ul style="list-style-type: none"> DN ogółem: 19/28 (67,9%); wzrost stężenia kreatyniny we krwi o >30% powyżej baseline: 2 (7,1%); przerwanie terapii z powodu zawrotów głowy, wymiotów i obrzęku twarzy: 1 (3,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> DN ogółem: 59 (54,1%); DN prowadzące do przerwania leczenia: 47 (43,1%)^A suchość śluzówki: 47 (43,1%); ból głowy: 12 (11%); wysypka/ swędzenie: 11 (10,1%); utrata włosów: 10 (9,2%); zaburzenia widzenia: 8 (7,3%); objawy żołądkowo-jelitowe, zmęczenie: 7 (6,4%); krwawienie z nosa: 6 (5,5%); wzrost TG: 5 (4,6%)^B; wzrost cholesterolu^C, złe samopoczucie, ból stawów: 4 (3,7%)^E; zaburzenia nastroju: 3 (2,8%); ból mięśni, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, obrzęk, zanokcica: 2 (1,8%); depresja lub objawy z nią związane, pogłębienie trądziku różowatego, bezsenność, palpacje, hematuria: 1 (0,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> DN zgodne z ogólnym profilem bezpieczeństwa acytretyny 	<ul style="list-style-type: none"> DN prowadzące do przerwania leczenia: 16 (53,3%), w tym związane z przewodem pokarmowym (26,7%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (16,7%), objawy grypopodobne, ból stawów (6,7%), ból głowy, zmęczenie, obniżone stężenie hemoglobiny, nieokreślone (3,3%); DN nieprowadzące do przerwania terapii: 6 (20%)

^A suchość śluzówki (n=14), ból głowy (n=8), utrata włosów (n=5), wzrost cholesterolu, objawy żołądkowo-jelitowe, ból stawów, złe samopoczucie (n=3), krwawienie z nosa, wysypka/swędzenie, zmiany nastroju, zaburzenia widzenia, zmęczenie, zanokcica (n=2), wzrost TG, obrzęk, objawy depresji, zaburzenia koncentracji, palpacje, pogłębienie trądziku różowatego, ból mięśni, bezsenność, krwimocz (n=1).

^B brakowało 15 pacjentów; ^C brakowało 14 pacjentów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji zidentyfikowali publikację Al-Dhubaibi 2018, w ramach której przeprowadzono metaanalizę badań oceniających skuteczność alitretynoiny w porównaniu z placebo. W metaanalizie uwzględniono 15 publikacji (łącznie 3 734 pacjentów). Niektóre z nich (dotyczące badań: BACH, HANDEL, Ruzicka 2004, Dirschka 2010, Bissonnette 2010, Schindler 2014) zostały opisane w AKL wnioskodawcy. Pozostałe publikacje nie spełniały kryteriów włączenia (Bollag 1999, Diepgen 2007, Aguayo-Leiva 2010, Lynde 2012, Ham 2014) lub nie zostały zidentyfikowane w przeglądzie wnioskodawcy (Boni 2015⁵). Z uwagi na powyższe oraz ograniczenia jakimi charakteryzowała się przeprowadzona metaanaliza, ewentualne wnioski na podstawie jej wyników należy wyciągać ze szczególną ostrożnością. Wśród pacjentów leczonych ALI (w różnych dawkach: 10 - 40 mg) efekt wyrażony w skali PGA był wprost proporcjonalny do dawki leku i wynosił od 40% do 69%. W 7 grupach, w których podawano ALI w dawce 10 mg PGA wynosiło średnio 40% (30-51%), natomiast w 13 grupach z dawką 30 mg – średnio 58% (50-66%); w porównaniu do PLC (6 grup) – średnio 23% (15-23%). Nawrót choroby raportowano w dwóch badaniach u około 44% pacjentów. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (15% pacjentów), wysoki poziom cholesterolu (10% pacjentów) oraz zacierwienie i podwyższenie poziomu trójglicerydów (po 7% pacjentów).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Toctino do zdarzeń występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: ból głowy oraz hipertrójglicydemia i zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, hipercholesterolemia. Natomiast, do zdarzeń występujących często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): niedokrwistość, zwiększona zdolność wiązania żelaza, zmniejszona liczba monocytów, zwiększona liczba trombocytów, zmniejszone stężenie

⁵ Publikacja dostępna jedynie w postaci abstraktu, w którym nie podano informacji o dawce alitretynoiny.

TSH i wolnej T4, depresja, zawroty głowy, zapalenie spojówek, suchość i podrażnienie oczu, szумы uszne, uderzenia gorąca, nadciśnienie, nudności, suchość w ustach, wymioty, zwiększona aktywność aminotransferazy i kinazy fosfokreatynowej we krwi, suchość skóry i ust, zapalenie warg, wyprysk, zapalenie skóry, rumień, łysienie, bóle stawów i mięśni, zmęczenie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności z ChPL dotyczą m.in. zapobiegania ciąży (co najmniej miesiąc przed, po oraz w trakcie leczenia) w związku z działaniem teratogennym alitretynoiny, ryzyka rozwoju zaburzeń psychicznych (w tym depresji i jej nasilenia, stanów lękowych, agresji, wahań nastroju, objawów psychotycznych, myśli i prób samobójczych), potęgowania działania promieniowania UV podczas terapii retinoidami oraz innych zaburzeń związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wymienionymi powyżej.

Produkt Toctino jest bezwzględnie przeciwwskazany w czasie ciąży oraz podczas karmienia piersią. U mężczyzn w oparciu o obserwacje pozakliniczne ustalono, że wskutek leczenia alitretynoiną może dojść do upośledzenia płodności.

Dodatkowo, pacjenci leczeni alitretynoiną powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu z uwagi na ryzyko silnego osłabienia zdolności widzenia (szczególnie w nocy).

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Toctino. Opisano natomiast działania niepożądane zgłaszane do bazy EudraVigilance (EMA) oraz VigiAccess (WHO). Wnioskodawca opisał dane aktualne na wrzesień 2017 r. z EudraVigilance oraz na 2017 r. z Vigi Access natomiast poniżej przedstawiono dane zaktualizowane, odpowiednio na kwiecień 2018 r. i 2018 r.

Zgodnie z bazą EudraVigilance po zastosowaniu alitretynoiny zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano w 562 przypadkach. Do najczęściej zgłaszanych należą: zaburzenia psychiczne (n = 194; 29,3%), zaburzenia układu nerwowego (n = 171; 30,4%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 107; 19,0%).

Według VigiAccess ogółem odnotowano 1 292 zdarzeń niepożądanych u 722 chorych leczonych alitretynoiną. Najczęściej zgłaszano zaburzenia układu nerwowego (n = 249; 19,3%), zaburzenia psychiatryczne (n = 195; 15,1%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 130; 10,1%).

W ramach wyszukiwania własnego analitycy odnaleźli na stronach EMA (EMA PHC 2018) i URPL (URPL 2018) komunikat bezpieczeństwa dotyczący aktualizacji metod zapobiegania ciąży podczas stosowania leków zawierających retinoidy. Potwierdzono, że w przypadku leków zawierających retinoidy (w tym zawierających alitretynoinę jako substancję czynną), konieczna jest aktualizacja metod zapobiegania ciąży. Ocena EMA potwierdziła, że doustne retinoidy mogą zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i nie wolno ich stosować w czasie ciąży. Ponadto leki zawierające retinoidy, takie jak acytretyna, alitretynoina i izotretynoina, muszą być stosowane przez kobiety zdolne do posiadania dzieci zgodnie z warunkami nowego programu zapobiegania ciąży. Podjęto również decyzję o zawarciu ostrzeżeń o możliwości wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych (depresja, stany lękowe, zmiany nastroju) w drukach informacyjnych doustnych retinoidów.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących alitretynoinę z aktualnie refundowanymi technologiami we wnioskowanym lub zbliżonym wskazaniu. Wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednio wnioskowanej technologii jedynie z placebo. Natomiast, badania dla komparatorów są badaniami bez grupy kontrolnej, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego z alitretynoiną. Dostępne badania różniły się okresem leczenia oraz raportowanymi punktami końcowymi i w związku z tym ewentualnego ich zestawienia należałoby dokonywać ze szczególną ostrożnością. Równie istotny jest fakt, iż w trzech badaniach randomizowanych oceniana populacja nie była w pełni zgodna z wnioskowaną. W trzech badaniach randomizowanych tylko [redacted]. Również w niektórych badaniach obserwacyjnych [redacted]. U pozostałych pacjentów [redacted]. Należy również zwrócić uwagę, że we wszystkich badaniach randomizowanych oraz w niektórych badaniach opisowych [redacted].

Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie ALI w badaniu BACH (w grupach 10 i 30 mg) oraz w badaniu HANDEL (30 mg). Również w ocenie wyników reterapii (Bissonnette 2010) całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian raportowano z istotną statystycznie różnicą na korzyść wnioskowanej technologii, ale jedynie w grupie leczonej dawką 30 mg. W ocenie całkowitego ustąpienia zmian oraz prawie całkowitego ustąpienia zmian różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej terapii uzyskano dla wszystkich wyników, z wyjątkiem prawie całkowitego ustąpienia zmian w grupie leczonej 10

mg ALI w badaniu BACH. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z wynikami powyższych badań. W badaniach BACH i HANDEL brak odpowiedzi na leczenie definiowano jako uzyskanie zmian o natężeniu od łagodnych do ciężkich. Istotną statystycznie przewagę ALI nad PLC wykazano w ocenie zmian umiarkowanych dla dawki 30 mg w badaniu HANDEL oraz ciężkich w badaniu HANDEL i BACH (dla obu dawek). W ocenie jakości życia w badaniu HANDEL stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję względem wartości początkowych na korzyść ALI w porównaniu do PLC w ocenie ogólnej oraz każdym analizowanym obszarze: emocji, objawów choroby i funkcjonowania. Również w badaniach obserwacyjnych (PASSION i FUGETTA) raportowano zmianę wyników wskazującą na poprawę jakości życia (w DLQI redukcję, w EQ-5D i EQ-5D VAS wzrost).

Badania dla acytretyny wskazywały, że dobry efekt leczenia osiągnęto u niemal połowy pacjentów, umiarkowany u około 20%, a niepowodzenie u 10% badanych (Politek 2016). Natomiast, zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych (PGA) w badaniu Tan 2015 dotyczyło ponad 30% chorych. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii cyklosporyną oceniona przez lekarza dotyczyła od 60 do 75% pacjentów (Granlund 1996). W przypadku oceny skuteczności azatiopryny raportowano 23% pacjentów z dobrą poprawą i 17% z umiarkowaną oraz 3% bez zmiany/z pogorszeniem (Oosterhaven 2017).

Raportowane w badaniach zgony (od 1 do 5 przypadków) nie były uznane za związane z leczeniem (w badaniu HANDEL wystąpiło samobójstwo w grupie ALI, natomiast chory rzekomo nie ujawnił predyspozycji związanych z chorobami psychicznymi). W badaniach randomizowanych działania niepożądane ogółem raportowano u 43 do 73% pacjentów (vs PLC 26-52%). Różnice istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii w porównaniu do PLC, dotyczyły zarówno działań niepożądanych ogółem, jak i działań niepożądanych związanych z leczeniem w grupie ALI 30 w badaniach BACH i HANDEL oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w grupie ALI 30 w badaniu HANDEL. W badaniach obserwacyjnych nie raportowano zgonów. Należy zauważyć, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi w dużych badaniach obserwacyjnych był znacznie niższy (15-23%), niż w badaniach randomizowanych oraz średnich i małych badaniach obserwacyjnych (44-80%). Zarówno w badaniach randomizowanych, jak i opisowych do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy, zaczerwienienie oraz zaburzenia w wynikach laboratoryjnych - głównie poziomu cholesterolu i trójglicerydów. Ponadto raportowano również zaburzenia psychiczne i depresje, w tym w długoterminowym badaniu oceniającym bezpieczeństwo.

Dodatkowo, do przeglądu wnioskodawcy włączono dwa opracowania wtórne (Blair 2016 i Garnock-Jones 2009). W ramach przeglądu Garnock-Jones 2009 dokonano analizy danych dotyczących właściwości farmakologicznych ALI oraz wyników skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku u pacjentów z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, natomiast publikacja Blair 2016 stanowi aktualizację powyższego opracowania. Prawie wszystkie badania włączone do powyższych opracowań zostały opisane w AKL wnioskodawcy. Nie uwzględniono jedynie dwóch, które nie spełniały kryteriów włączenia (inne dawkowanie, kontynuacja leczenia pomimo braku odpowiedzi). Natomiast w ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo publikację Al-Dhubaibi 2018. W każdym z powyższych opracowań włączano publikacje, które zostały również opisane w AKL wnioskodawcy i ich wyniki były zbieżne z przedstawionymi w niniejszej AWA. Należy jednak mieć na uwadze, że opracowania te cechowały się niską/średnią jakością i w związku z tym należy je traktować z ograniczonym zaufaniem.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy ekonomicznej (AE) „była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Toctino (alitretynoina w postaci kapsułek miękkich 10 mg i 30 mg) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, którzy nie odpowiadają na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego, w ramach programu lekowego.”

Jako podstawowy komparator dla alitretynoiny przyjęto leczenie miejscowe (SoC; odpowiednik placebo w badaniach RCT), a jako dodatkowe komparatory: acytretynę, azatioprynę, cyklosporynę, PUVA.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności, ponieważ „alitretynoina pozostaje jedynym lekiem o wykazanej wyższości nad terapią standardową w leczeniu ciężkiego” wyprysku rąk opornego na leczenie miejscowe. W związku z czym wnioskodawca uznał, że „zasadne jest założenie różnicy w skuteczności między Toctino a każdym z uwzględnionych komparatorów.” Dodatkowo przy wyborze typu analizy wziął pod uwagę, że przedmiotowy problem zdrowotny istotnie wpływa na jakość życia chorych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, wspólnej (czyli podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta) oraz społecznej. Wykonano ją w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem zagranicznego modelu dostosowanego do warunków polskich, m.in. w zakresie: kosztów leków i świadczeń, zużycia zasobów, oszacowania parametrów klinicznych, dyskontowania oraz dodatkowych komparatorów. „Model ma strukturę kohortowego modelu Markowa z wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowotnymi, zależnymi od stopnia nasilenia choroby wg skali PGA”, tj.:

- podczas aktywnego leczenia:
 - całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych (clear/almost clear);
 - łagodny WR (mild);
 - umiarkowany WR (moderate);
 - ciężki WR (severe);
- po zakończeniu leczenia:
 - remisja zmian chorobowych (remission);
 - WR oporny na leczenie (refractory).

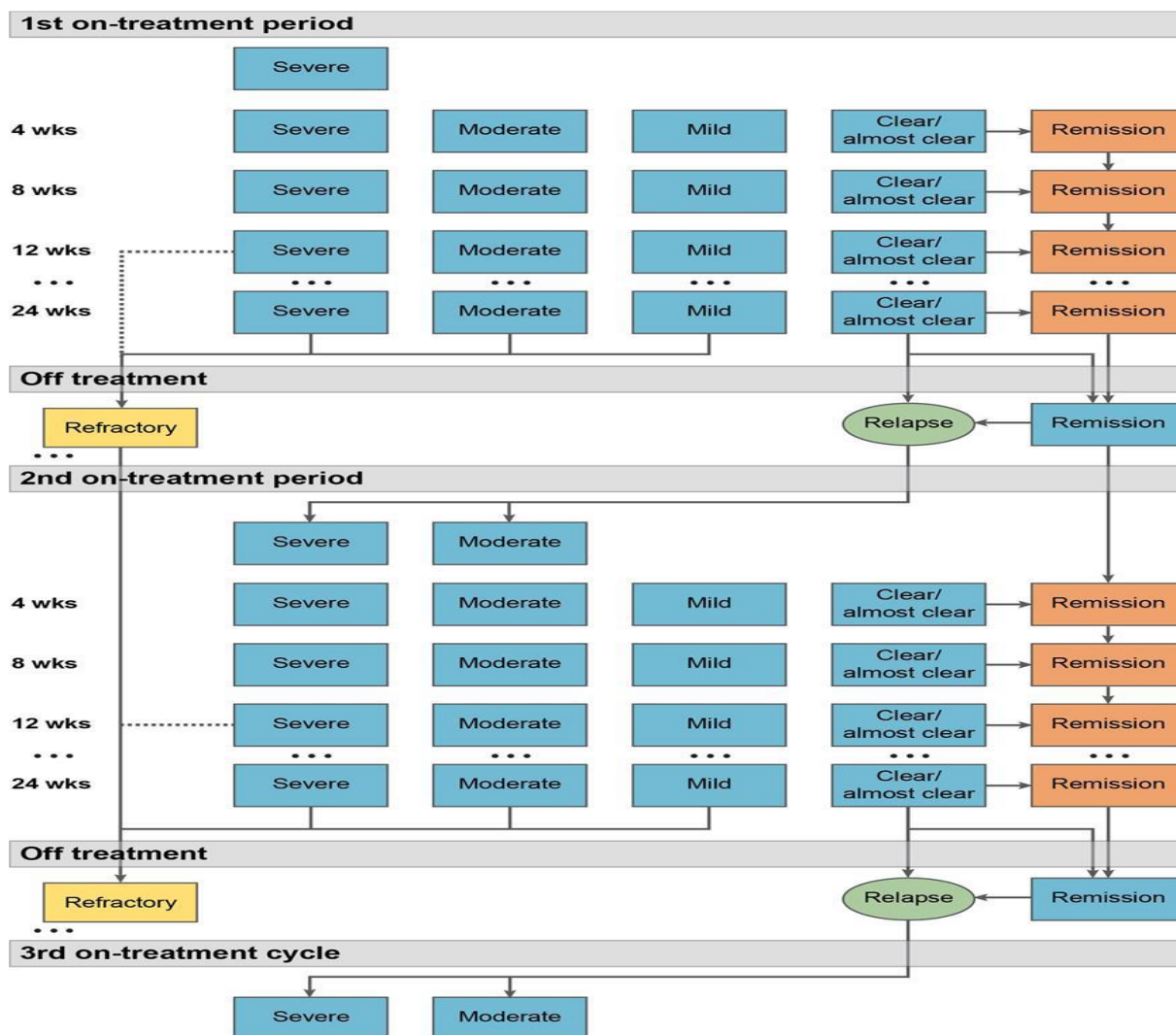
Model skonstruowano w programie Microsoft Office Excel. Cykl obliczeniowy wynosi 4 tygodnie.

Start symulacji w modelu rozpoczyna się od stanu „ciężki WR”, w którym pacjenci mogą być leczeni ALI lub wybranym komparatorem. „Następnie, w każdym kolejnym 4-tygodniowym cyklu leczenia pacjenci mogą się przemieszczać między poszczególnymi stanami nasilenia wg PGA, zgodnie z przyjętymi danymi o skuteczności leczenia dla” porównywanych technologii. „Struktura modelu uwzględnia wszystkie kryteria zakończenia leczenia określone we wnioskowanym programie lekowym, tj. przerwanie terapii (najwcześniej po 12 tygodniu) u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych) wcześniej niż w 24. tygodniu leczenia, jak również przerwanie terapii u pacjentów, u których po pierwszych 12 tygodniach ciągłego leczenia, choroba ma nadal ciężką postać. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, przechodzą od następnego cyklu – przy czym nie wcześniej niż po 12. tygodniu leczenia – do stanu „remisji zmian chorobowych” i pozostają w nim, aż do wystąpienia nawrotu choroby lub (jeśli nawrót nie nastąpi) do zakończenia horyzontu analizy. Pacjenci, którzy w okresie leczenia nie uzyskają całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian, po zakończeniu terapii przechodzą do stanu” WR oporny na leczenie, „równoznacznego z brakiem skuteczności zastosowanego leczenia, w którym przebywają aż do zakończenia horyzontu analizy.

Struktura modelu umożliwi również modelowanie dalszego leczenia z zastosowaniem ponownej terapii tym samym lekiem (reterapii) u pacjentów, u których stwierdzono nawrót choroby po uzyskaniu odpowiedzi na

wcześniejszy cykl leczenia. Zgodnie z opisem programu lekowego, pacjenci ci mogą być ponownie włączeni do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji”. „Schemat kolejnych cykli reterapii jest identyczny jak w przypadku leczenia pierwszorazowego, przy czym wyniki skuteczności klinicznej są definiowane oddzielnie dla pierwszej i kolejnych terapii”.

Wykres 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu skuteczność ALI 30 mg oraz SoC określono na podstawie rozkładu pacjentów leczonych w poszczególnych stanach (odpowiadających stopniom nasilenia choroby wg PGA) z raportu badania BACH. Skuteczność ACY określono na podstawie badania Tan 2015, ponieważ raportowano w nim odpowiedź wg PGA zgodną z definicją z badania BACH. Przy czym z powodu niewystarczających danych przyjęto następujące założenia:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w pośrednich punktach czasowych (4, 8, 16, 20 tyg.) wzrasta w takim samym tempie jak w ramieniu ALI, by w 24 tyg. osiągnąć 33,3%,
- odsetek pacjentów z łagodnym WR (11,1%) osiągany na zakończenie leczenia, przypisano już od 4 tyg.,
- odsetek pacjentów z ciężkim WR w 12-24 tyg. odpowiada pacjentom, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu braku skuteczności (11,1%),
- odsetek pacjentów z umiarkowanym WR dopełnia do jedności sumy odsetków w pozostałych stanach zdrowia.

Ze względu na brak badań umożliwiających wyznaczenie analogicznego rozkładu dla pozostałych technologii opcjonalnych (cyklosporyny, azatiopryny, PUVA) założono, że skuteczność wszystkich terapii systemowych (TS) będzie jednakowa.

Tabela 22. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości – leczenie pierwszorazowe

Tydz.	Brak zmian / prawie brak zmian			Łagodne zmiany			Umiarkowane zmiany			Ciężkie zmiany		
	ALI	SoC	TS	ALI	SoC	TS	ALI	SoC	TS	ALI	SoC	TS
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%	100%
4	7,2%	2,0%	5,0%	16,1%	5,5%	11,1%	37,4%	33,8%	13,5%	39,4%	58,7%	70,4%
8	23,6%	3,4%	16,5%	20,4%	14,7%	11,1%	34,5%	37,3%	31,7%	21,4%	44,6%	40,7%
12	28,0%	4,4%	19,5%	23,3%	22,5%	11,1%	28,5%	33,3%	58,2%	20,1%	39,7%	11,1%
16	33,9%	9,3%	23,6%	24,3%	20,1%	11,1%	24,6%	34,8%	54,1%	17,2%	35,8%	11,1%
20	40,8%	10,8%	28,4%	19,2%	24,5%	11,1%	23,1%	29,9%	49,3%	17,0%	34,8%	11,1%
24	47,8%	16,7%	33,3%	14,5%	19,6%	11,1%	21,6%	30,4%	44,4%	16,2%	33,3%	11,1%

Średni czas do nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie: ALI i SoC zaczerpnięto z badania BACH (24 tyg.), ACY – z badania Politiek 2016 (18 tyg.), a dla pozostałych komparatorów – z analizy NICE 2009 (18 tyg. dla PUVA i 10 tyg. dla CYK i AZA). W modelu założono, że nawrót wystąpi docelowo u 100% pacjentów. Skuteczności ponownego leczenia u pacjentów, którzy uprzednio odpowiedzieli na leczenie ALI 30 mg lub SoC, ale mieli nawrót choroby, określono na podstawie raportu z badania BAP00091. Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności ponownego leczenia z udziałem TS, skuteczność każdej z nich przyjęto na poziomie skuteczności ponownego leczenia SoC.

Tabela 23. Rozkład pacjentów wg stopnia ciężkości – ponowne leczenie

Tydz.	Brak zmian / prawie brak zmian			Łagodne zmiany			Umiarkowane zmiany			Ciężkie zmiany		
	ALI	SoC	TS	ALI	SoC	TS	ALI	SoC	TS	ALI	SoC	TS
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	30,6%	23,1%	23,1%	69,4%	76,9%	76,9%
4	19,1%	15,4%	15,4%	36,2%	7,7%	7,7%	34,0%	61,5%	61,5%	10,6%	15,4%	15,4%
8	47,9%	0%	0%	31,3%	46,2%	46,2%	18,8%	46,1%	46,1%	2,1%	7,7%	7,7%
12	42,9%	15,4%	15,4%	46,9%	53,8%	53,8%	6,1%	30,8%	30,8%	4,1%	0%	0%
16	71,4%	30,8%	30,8%	18,4%	38,5%	38,5%	6,1%	30,7%	30,7%	4,1%	0%	0%
20	69,4%	46,2%	46,2%	16,3%	30,8%	30,8%	10,2%	23,0%	23,0%	4,1%	0%	0%
24	79,6%	69,2%	69,2%	8,2%	0%	0%	4,1%	30,8%	30,8%	8,2%	0%	0%

W modelu czas leczenia ALI określono zgodnie z zapisami projektu programu lekowego (12-24 tygodnie w zależności od odpowiedzi). Czas trwania leczenia SoC i TS przyjęto takie same jak dla ALI.

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, dla których wykazano różnice istotne statystycznie między ALI 30 mg vs SoC w metaanalizie RCT (BACH, HANDEL) i które wystąpiły u >5% pacjentów przynajmniej w jednym badaniu: ból głowy (25,2% vs 7,4%), rumień (4,6% vs 0,8%), nudności (5,5% vs 1,4%), zaczerwienienie (4,7% vs 0,6%). Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania ALI z dodatkowymi komparatorami, częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dodatkowymi komparatorami przyjęto na poziomie obserwowanym w ramieniu SoC.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie:

- koszty w okresie leczenia (koszty interwencji – leków i świadczeń, koszty podania leków i monitorowania leczenia, koszty diagnostyki, zapobiegania ciąży, leczenia zdarzeń niepożądanych);
- koszty w fazie remisji choroby;
- koszty w fazie WR opornego na leczenie.

Cenę i RSS dla ocenianej technologii lekowej otrzymano od wnioskodawcy. Koszty dodatkowych komparatorów oraz antykoncepcji doustnej (uwzględniono refundowane produkt zawierające etynyloestradiol i lewonorgestrel)

obliczono na podstawie komunikatu DGL I-VII.2017 r., obwieszczenia MZ 25/20/2017 i zarządzenia NFZ 62/2017/DSOZ. Dawkowanie leków i częstość sesji PUVA określono na podstawie badań z AKL wnioskodawcy lub ChPL poszczególnych leków. Koszt SoC (emolientów) obliczono na podstawie średniej ceny preparatu La Roche Posay Lipikar Ap Balsam Do Skóry Atopowej 400 ml zaczerpniętej z cenników 6 aptek internetowych. Założono, że w 4-tygodniowym cyklu zużywane jest 100 ml emolientu (1/4 opakowania).

Tabela 24. Koszty leków uwzględnionych w modelu / 4 tygodnie stosowania

Leki	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna [zł]
ALI		
ACY	128,13	134,81
CYK	359,88	376,23
PUVA (psoralen+procedura)	108,00	124,95
AZA	0	33,61
SoC (emolienty)	0	14,17

W stanie oporności na leczenie uwzględniono także koszty stosowania silnych glikokortykosteroidów (klasa III – preparaty flutykazonu i mometazonu oraz klasa IV - klobetazol).

Założono, że wizyty monitorujące w programie będą odbywać się w ambulatorium (wydanie ALI, zlecenie badań, ocena skuteczności), a ich koszt określono na podstawie zarządzenia NFZ 98/2017/DGL (108,16 zł). Koszty diagnostyki w programie obliczono na podstawie badań wskazanych w projekcie programu lekowego i cen tych badań, dostępnych online w cennikach 10 świadczeniodawców (454,04 zł w 24 tyg. terapii). Na podstawie cenników świadczeniodawców obliczono także koszt testów ciążowych wykonywanych poza programem dla ACY (14,35 zł). Koszty wizyt u dermatologa dla komparatorów (dodatkowa diagnostyka laboratoryjna) określono na podstawie zarządzenia NFZ 62/2017/DSOZ (65 zł). Przyjęto, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych będą rozliczane w ramach dodatkowej wizyty ambulatoryjnej w programie lub poza nim (świadczenie specjalistyczne 2-go typu). „Dodatkowo, w przypadku bólu głowy uwzględniono koszt leków przeciwbólowych (1 opakowanie ibuprofenu 60 kaps. a 200 mg).”

Średni wiek pacjenta (48 lat), masę ciała (81 kg) i odsetka kobiet w wieku rozrodczym (15%) zaczerpnięto z badania BACH. Odsetek osób pracujących z ciężkim WR (68,5%) założono na poziomie wskaźnika zatrudnienia w polskiej populacji ogólnej w 2016 r. w grupie wiekowej 45-64 lata, odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w populacji docelowej [MRPiPS 2017].

W analizie z perspektywy społecznej uwzględniono koszty utraconej produktywności w wyniku absencji chorobowych u osób pracujących z ciężkim opornym na leczenie WR, które obliczono na podstawie badania TOCCATA (dane niepublikowane), danych GUS 2016, raportu EY 2013 i raportu HTA Consulting 2014.

Użyteczności stanów zdrowia

Do oszacowania użyteczności każdego ze stanów zdrowia wykorzystano jednokierunkowy model regresji z badania Cortesi 2014: $EQ5D_{index} = 0,784 - 0,025 \cdot DLQI$. Średnią wartość DLQI w zależności od stopnia ciężkości WR wg PGA zaczerpnięto z abstraktu Freemantle 2009.

Ponadto założono, że użyteczność w stanie remisja zmian chorobowych będzie równa użyteczności dla stanu całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych, a użyteczność w stanie WR oporny na leczenie będzie odpowiadać użyteczności ciężkiego WR.

Tabela 25. Użyteczności stanów zdrowia

Stan zdrowia	Użyteczność stanu zdrowia
Całkowite / prawie całkowite ustąpienie zmian chorobowych	0,741
Remisja (po zakończeniu leczenia)	0,741
Łagodny WR	0,636
Umiarkowany WR	0,540
Ciężki WR	0,407
WR oporny na leczenie	0,407

W modelu uwzględniono także utratę użyteczności związaną z wystąpieniem bólu głowy z badania Xu 2010 (-0,186 dla umiarkowanego bólu). Dekrementy dla pozostałych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie pominięto, bo uznano, że będą one w niewielkim stopniu wpływać na jakość życia chorych (występowały u ≤5% pacjentów i były przejściowe).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi HTA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Pomimo, że wnioskodawca wykonał analizę kosztów-użyteczności dla wszystkich porównań, analitycy Agencji uznali, że z powodu braku badań umożliwiających bezpośrednie czy pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami, takimi jak: acytretyna, cyklosporyna, azatiopryna, PUVA jej wiarygodność jest niska. W związku z czym zgodnie z wytycznymi HTA analizę ekonomiczną dla ww. porównań ograniczono do analizy kosztów-konsekwencji.

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej w 10-letnim horyzoncie czasowym bez RSS / z RSS

Parametr	ALI+SoC	ACY+SoC	CYK+SoC	PUVA+SoC	AZA+SoC
Perspektywa NFZ					
Koszt leczenia [zł]					
Efekt [QALY]					
Perspektywa wspólna					
Koszt leczenia [zł]					
Efekt [QALY]					
Perspektywa społeczna					
Koszt leczenia [zł]					
Efekt [QALY]					

Leczenie alitretynoiną jednego pacjenta kosztuje [redacted] zł (z RSS [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] (z RSS: [redacted] z perspektywy wspólnej oraz związane jest z uzyskaniem [redacted] lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w 10 letnim horyzoncie analizy.

Leczenie acytretyną lub cyklosporyną (refundowanymi komparatorami w zbliżonych populacjach do wnioskowanej) jednego pacjenta kosztuje odpowiednio: [redacted] zł i [redacted] zł z perspektywy NFZ oraz [redacted] zł i [redacted] zł z perspektywy wspólnej, a także związane jest z uzyskaniem odpowiednio: [redacted] QALY i [redacted] QALY w 10 letnim horyzoncie analizy. Leczenie PUVA (komparatorem częściowo refundowanym) lub azatiopryną (komparatorem nier refundowanym) jednego pacjenta kosztuje odpowiednio: [redacted] zł z perspektywy NFZ oraz [redacted] zł i [redacted] zł z perspektywy wspólnej, a także związane jest z uzyskaniem odpowiednio: [redacted] QALY w 10 letnim horyzoncie analizy.

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej w 10-letnim horyzoncie czasowym bez RSS / z RSS

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
	ALI+SoC	SoC	ALI+SoC	SoC	ALI+SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]						
Koszt inkrementalny [zł]						
Efekt [QALY]						
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]					
ICUR [zł/QALY]						

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie alitretynoiny wraz z leczeniem miejscowym emolientami zamiast leczenia miejscowego emolientami u jednego pacjenta z ocenianej populacji jest droższe o [redacted] zł (z RSS: [redacted]) lub [redacted] zł (z RSS: [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej oraz skuteczniejsze o [redacted] QALY w 10 letnim horyzoncie. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej technologii lekowej z ww. nier refundowanym komparatorem wyniósł [redacted] zł/QALY (z RSS: [redacted] zł/QALY) z perspektywy NFZ i [redacted] zł/QALY (z RSS: [redacted] zł/QALY) z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. W analizie uwzględniono RCT, w których porównano ocenianą technologię z placebo, a w obu ramionach można było otrzymywać kremy emolientowe, które nie są w Polsce refundowane. Natomiast dla acytretyny czy cyklosporyny, które są aktualnie refundowane we wskazaniach zbliżonych/mogących się zawierać we wnioskowanej przedstawiono jedynie badania jednoramienne. Dla PUVA nie odnaleziono żadnych badań dotyczących wnioskowanej populacji.

Urzędowa cena wnioskowanej technologii lekowej, przy której koszt jej 12 tygodniowego stosowania nie jest wyższy od kosztu 12 tygodniowego stosowania:

- acytretyny wynosi: [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej,
- cyklosporyny wynosi: [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej,
- PUVA wynosi: [redacted] z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR z analizy ekonomicznej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Toctino, przy której koszt uzyskania QALY, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- [redacted] zł z perspektywy NFZ,
- [redacted] zł z perspektywy wspólnej,
- [redacted] zł z perspektywy społecznej.

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wykonano deterministyczną analizę jednokierunkową, w której testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych,
- horyzont czasowy (3 lata),
- skuteczność ALI – terapia pierwszorazowa (minimalna i maksymalna z badania BACH lub z badania HANDEL),
- skuteczność ALI – ponowna terapia (minimalna i maksymalna z badania Bissonnette 2010),
- skuteczność innych terapii systemowych – terapia pierwszorazowa (na poziomie placebo z badania BACH),
- skuteczność innych terapii systemowych – ponowna terapia (jak podczas leczenia pierwszorazowego),
- skuteczność innych terapii systemowych (na podstawie opinii ekspertów z NICE 2009),
- czas do nawrotu dla ALI i SoC (83 tyg. z badania HANDEL),
- czas do nawrotu dla innych terapii systemowych (na poziomie placebo w badaniu BACH – 24 tyg.),
- odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie (38% dla ALI i 35% dla komparatora wg badania Bissonnette 2010),
- czas leczenia pacjentów w stopniu ciężkim (24 tyg. wg badania BACH),
- czas leczenia pacjentów z odpowiedzią (24 tyg. wg badania BACH),
- częstość zdarzeń niepożądanych dla ALI (minimalna, maksymalna wg metaanalizy RCT),

⁶ 134 514 zł/QALY.

- częstość zdarzeń niepożądanych dla innych terapii systemowych (na poziomie ALI wg metaanalizy RCT),
- alternatywne zestawy użyteczności stanów zdrowia (dolny i górny 95% CI dla współczynnika regresji zmiennej DLQI; związek między PGA a DLQI na podstawie badania FUGETTA; zestaw użyteczności wg NICE 2009 lub badania PASSION; użyteczność w stanie oporności równa średniej z użyteczności dla stanów: łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego WR),
- utrata użyteczności z powodu bólu głowy (minimalna i maksymalna wg Xu 2010),
- koszty terapii skorygowane o przerwanie leczenia z innych przyczyn (niż kryteria skuteczności) na podstawie badania BACH,
- alternatywne stany refundacyjne komparatorów (brak refundacji lub refundacja),
- stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów również w fazie leczenia porównywanymi terapiami,
- koszt porady dermatologicznej (poza programem) (33 zł),
- częstość porad dermatologicznych (poza programem) co 3 miesiące,
- koszty pośrednie (brak korekty ze względu na elastyczność pracy; odsetek pracujących na podstawie badania TOCCATA – 78%).

W poniższej tabeli zaprezentowano najniższe i najwyższe wyniki uzyskane w przeprowadzonej analizie wrażliwości (warianty skrajne). Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w roz. 1.7.3.2.-1.7.3.5 AE wnioskodawcy.

Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania ALI bez RSS / z RSS vs TS

Parametr	ALI+SoC	ACY+SoC	CYK+SoC	PUVA+SoC	AZA+SoC
Perspektywa NFZ					
Koszt leczenia [zł]					
Efekt [QALY]					
Perspektywa wspólna					
Koszt leczenia [zł]					
Efekt [QALY]					
Perspektywa społeczna					
Koszt leczenia [zł]					
Efekt [QALY]					

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazały, że koszty leczenia były najniższe przy testowaniu 3-letniego horyzontu czasowego w przypadku wszystkich ww. terapii, a najwyższe – dla czasu leczenia pacjentów z odpowiedzią przez 24 tyg. w przypadku ALI oraz braku dyskontowania w przypadku komparatorów. Najniższe efekty zdrowotne uzyskano przy testowaniu 3-letniego horyzontu czasowego, a najwyższe – dla użyteczności wg NICE 2009 (opartym na algorytmie opracowanym dla osób z łuszczycą) w przypadku wszystkich ww. terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono po trzy parametry, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w roz. 1.7.3.1. AE wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania ALI bez RSS / z RSS vs SoC

Testowany parametr / założenie	Wartość parametru	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
		ICUR	% zmiana*	ICUR	% zmiana*	ICUR	% zmiana*
użyteczność w stanie oporności na leczenie	0,528						
skuteczność ALI (ponowna terapia)	dolna granica 95% CI						
czas leczenia pacjentów z odpowiedzią	24 tyg.						

odsetek osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie ALI i SoC	38% i 35%	■	■	■	■	■	■
czas do nawrotu ALI i SoC	83 tyg.	■	■	■	■	■	■
skuteczność ALI (ponowna terapia)	górną granicą 95% CI	■	■	■	■	■	■

*w porównaniu z analizą podstawową.

Deterministyczna analiza wrażliwości wnioskodawcy wskazała, że największy wpływ na wynik ICUR miało przyjęcie wyższej użyteczności w stanie oporności na leczenie oraz testowanie mniejszego odsetka osób z nawrotem po odpowiedzi na leczenie, które powodowały odpowiednio wzrost wyników o ■ i spadek o ■ w porównaniu z analizą podstawową. Żaden z testowanych parametrów i założeń nie spowodował zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

W probabilistycznej analizie wrażliwości uwzględniono zmienność następujących parametrów: skuteczność ALI i SoC (rozkład Dirichleta), użyteczność stanów zdrowia, częstość zdarzeń niepożądanych, odsetek pracujących i odsetek kobiet w wieku rozrodczym (rozkład beta). Przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo.

Tabela 30. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ALI bez RSS / z RSS vs TS

Parametr	ALI+SoC	ACY+SoC	CYK+SoC	PUVA+SoC	AZA+SoC
Perspektywa NFZ					
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■	■
Efekt [QALY]	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna					
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■	■
Efekt [QALY]	■	■	■	■	■
Perspektywa społeczna					
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■	■
Efekt [QALY]	■	■	■	■	■

Tabela 31. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania ALI bez RSS / z RSS vs SoC

ICUR [zł/QALY]	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa społeczna
Analiza wrażliwości	■	■	■

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej technologii wnioskowanej w porównaniu do leczenia miejscowego emolientami przy obecnej wielkości progu opłacalności (134 514 zł/QALY) wynosi ■ przy nieuwzględnieniu RSS z perspektywy NFZ i wspólnej oraz ■ przy nieuwzględnieniu RSS z perspektywy społecznej oraz z każdej perspektywy przy uwzględnieniu RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Uwzględniono opcje aktualnie stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, które ustalono na podstawie ankiety ekspertów. Z wyjątkiem kortykosteroidów systemowych, które uznano, że „są stosowane krótkookresowo (zwykle max. 3 tyg.) w celu łagodzenia zaostrzeń” WR „i nie są odpowiednie jako terapia przewlekłej fazy choroby ze względu na występowanie poważnych działań niepożądanych podczas leczenia długookresowego”. W AE pominięto metotreksat, który wzięto pod uwagę w AKL wnioskodawcy, ale nie został wskazany przez ekspertów klinicznych. W analizach wnioskodawcy nie odniesiono się do innych rodzajów fototerapii niż PUVA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Należy jednak zauważyć, że z powodu braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z dodatkowymi komparatorami, wykonanie analizy kosztów użyteczności jest mało wiarygodne.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wybrane perspektywy są zgodne z wytycznymi HTA i rozporządzeniem MZ ws wymagań minimalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Warto jednak zauważyć, że dla dodatkowych komparatorów nie odnaleziono badań porównujących je z ocenianą technologią, a jedynie badania jednoramienne.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Pomimo, że problem zdrowotny dotyczy przewlekłego wyprysku rąk nie przyjęto dożywnego horyzontu czasowego, co uzasadniono tym, że „stosowanie powtórzeń tego samego leczenia do końca życia chorego nie jest realistyczne w praktyce klinicznej (długotrwałe leczenie systemowe nie jest rekomendowane ze względów bezpieczeństwa)”. Przyjęty horyzont czasowy jest wystarczający do porównania różnic między kosztami a wynikami zdrowotnymi porównywanych technologii. Krótszy horyzont czasowy (3-letni) testowano w ramach analizy wrażliwości. Nie spowodował on zmiany wnioskowania (pomimo zwiększenia współczynnika ICUR o ok) w porównaniu z analizą podstawową.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Deterministyczną i probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model wnioskodawcy stanowi uproszczenie rzeczywistego postępowania terapeutycznego w Polsce. Nie uwzględniono w nim możliwości sekwencyjnego stosowania leczenia systemowego. W przypadku, gdy pacjent trafi do stanu oporności na leczenie WR pozostaje w nim do końca horyzontu czasowego (przyjmuje emolienty i korykosteroidy). W praktyce klinicznej po niepowodzeniu jednej terapii, zaproponowano by mu inną dostępną terapię.

Warto też zauważyć, że struktura modelu nie odzwierciedla w pełni zapisów programu lekowego. W modelu pacjent z nawrotem, po wcześniejszej odpowiedzi, może rozpocząć reterapię, jeżeli jest w stanie ciężkim lub umiarkowanym WR. Natomiast zgodnie z zapisami programu lekowego reterapia możliwa jest tylko u pacjenta z ciężkim WR.

W modelu nie uwzględniono także zmniejszenia dawki ALI w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, co zakłada oceniany program lekowy. Wnioskodawca argumentował takie podejście niewielkim odsetkiem pacjentów, którzy wymagają przewlekłej redukcji dawki oraz tym, że w badaniu BACH pomimo, że redukcja dawki nie była dopuszczona w protokole badania, „dopuszczano czasowe przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia nieakceptowalnych reakcji niepożądanych. Oznacza to, że wyniki skuteczności w ramieniu alitretynoiny 30 mg uwzględniają efekt zmniejszenia intensywności dawki wskutek występowania” zdarzeń niepożądanych.

W AE wnioskodawcy poprawnie wybrano technikę analityczną dla porównania ocenianej technologii z leczeniem miejscowym, ponieważ w AKL wykazano różnice w skuteczności, jakości życia i bezpieczeństwie między tymi technologiami. Natomiast przyjęte przez wnioskodawcę założenie o różnicach między ocenianą technologią a dodatkowymi komparatorami (w tym refundowanymi w podobnych wskazaniach co wnioskowane⁷), jest wysoce niepewne, gdyż nie poparto go żadnym dowodem naukowym. Z powodu braku badań umożliwiających porównanie tych terapii w opinii analityków Agencji analiza ekonomiczna powinna zostać ograniczona do analizy kosztów konsekwencji. Podobnie brytyjski NICE uznał porównania z AZA, CYK i PUVA za mało wiarygodne (ich skuteczność określono na podstawie opinii ekspertów).

Przyjęte przez wnioskodawcę założenia są niepewne, m.in.: że wszystkie dodatkowe komparatory mają taką samą skuteczność. W analizie wrażliwości testowano mniej korzystne warianty (QALY było niższe niż to w analizie podstawowej) dotyczące skuteczności zarówno pierwszorazowej (odpowiadała leczeniu miejscowemu lub została określona wg brytyjskich ekspertów), jak i ponownej (określono jak dla skuteczności pierwszorazowej, m.in. na podstawie małego badania obserwacyjnego oceniającego ACY). Nie powodowały one jednak zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową.

W analizie czasu trwania TS przyjęto taki sam jak dla ALI (24 tygodnie). Pomimo, że ChPL Cyclaid wskazuje, że leczenie cyklosporyną atopowego zapalenia skóry może przebiegać przez maksymalnie 8 tygodni. W analizie wnioskodawcy powołano się także na opinie polskich ekspertów, którzy wskazali, że czas trwania PUVA, CYK i AZA wynosi ok 12-16 tyg., czyli krócej niż to przyjęto w analizie wnioskodawcy.

W analizie wnioskodawcy poinformowano, że „w praktyce klinicznej, miejscowe kortykosteroidy stanowią element standardowej terapii (SoC). W analizie podstawowej nie uwzględniano stosowania GKS, gdyż w badaniu RCT stanowiącym źródło danych o skuteczności w modelu (BACH) w ramach SoC dopuszczano stosowanie wyłącznie emolientów w okresie terapii porównywanymi interwencjami”. Taki wariant testowano w analizie wrażliwości i nie miał on większego wpływu na wyniki.

W analizie NICE 2009 w zdarzeniach niepożądanych występujących po ALI uwzględniono oprócz bólu głowy, także hiperlipidemię. Oszacowano także koszty związane z jej leczeniem: koszt statyn i wizyt lekarskich. Mimo to, uznano że koszty te mogą być niedoszacowane, gdyż odsetek hiperlipidemii określono jedynie na podstawie odsetka osób ze wzrostem cholesterolu, z pominięciem hipertrójglicydemii. W analizie wnioskodawcy poinformowano, że „pominięto zdarzenia niepożądane w postaci nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych”, uznając że są one bezobjawowe i przejściowe oraz nie mają „istotnego wpływu na koszty oraz jakość życia chorych”.

W modelu wnioskodawcy założono, że pacjentki przyjmujące ALI i ACY, ze względu na działanie teratogenne, będą otrzymywały tylko antykoncepcję doustną. Natomiast w ChPL tych leków zaleca się, by stosowano co najmniej jedną, a najlepiej dwie metody skutecznej antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną. Tym samym koszty zapobiegania ciąży dla tych terapii mogą być niedoszacowane.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Brak jest badań porównujących ocenianą technologię z dodatkowymi komparatorami (terapię systemową). Dostępne dowody naukowe dla komparatorów są ograniczone, co skutkowało przyjęciem pewnych założeń. Skuteczność dla komparatorów systemowych określono m.in. w oparciu o małe (n=9) badanie obserwacyjne oceniające ACY.

Brak jest także badań długoterminowych, w związku z czym na podstawie dostępnych danych określono efektywność terapii (dla 48 tyg. – skuteczność i 24 tyg. – bezpieczeństwo) w horyzoncie 10 lat.

W analizie podstawowej skuteczność leczenia ALI i SoC oparto jedynie o wyniki z badania BACH, ponieważ w badaniu HANDEL nie było wystarczających danych. W analizie wrażliwości testowano niższy odsetek odpowiedzi z badania HANDEL, jednak nie powodował on zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową (ok █████ wzrost ICUR w porównaniu z analizą podstawową).

⁷ CYK refundowana jest w ciężkim atopowym zapaleniu skóry, ACY w ciężkim, opornym zapaleniu skóry z rogowaceniem, a naświetlania ogólnie w chorobach skóry.

Skuteczności ponownego leczenia u pacjentów, którzy uprzednio odpowiedzieli na leczenie ALI 30 mg lub SoC, ale mieli nawrót choroby, określono na podstawie raportu z badania BAP00091. Pomimo prośby Agencji o udostępnienie danych niepublikowanych, wykorzystanych w analizie, wnioskodawca nie przedstawił ich Agencji, w związku z czym nie było możliwości ich zweryfikowania. Nie można było także zweryfikować niepublikowanych danych z badania TOCCATA dotyczących absencji chorobowej wg stopnia nasilenia choroby w skali PGA, wykorzystanych do szacowania liczby dni utraconej produktywności dla porównywanych terapii w perspektywie społecznej.

Do oszacowania użyteczności stanów zdrowia wykorzystano abstrakt Freemantle 2009 (brak szczegółowych danych m.in. dotyczących metodyki), w którym określono związek między stopniem ciężkości WR wg PGA a jakością życia wg DLQI. Związek ten wyznaczono na podstawie danych z badania II fazy oceniającego ALI (w innych dawkach niż 30 mg) wśród szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana (tj. z umiarkowanym-ciężkim WR nieodpowiadającym na silne, miejscowe kortykosteroidy). Wykorzystano także włoskie badanie retrospekcyjne Cortesi 2014, z którego zaczerpnięto model regresji. W badaniu wykorzystano brytyjskie normy dla EQ5D (z powodu braku norm włoskich), a pacjentów z ciężkim WR definiowano przy użyciu kombinowanych parametrów (nie tylko skali PGA, ale także mTLSS i wskaźówek fotograficznych). Powyższe ograniczenia, w tym dwuetapowa predykcja użyteczności, wpływają na niepewność zastosowanych danych, a tym samym uzyskanych wyników. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości i założenia dotyczące oszacowań użyteczności stanów zdrowia, które jednak nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej (ICUR zawierał się między [] w porównaniu z analizą podstawową).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej. Walidacja wewnętrzna polegała na przetestowaniu wyników przy użyciu wartości zerowych i skrajnych, testowaniu powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych oraz sprawdzeniu poprawności zastosowanych formuł w programie. Wnioskodawca nie przedstawił raportu z wykonanej walidacji, tym samym nie można zweryfikować podanych przez niego informacji.

W ramach walidacji konwergencji porównano model wnioskodawcy z innymi dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Autorzy analizy wnioskodawcy odnaleźli 5 badań ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii lekowej (Nam 2017, Vicente 2012, Blank 2010, Paulden 2010 i Rodgers 2010). Wyniki analizy wnioskodawcy były zgodne z tymi z odnalezionych badań ekonomicznych, tj. ALI stosowana w leczeniu chorych na ciężki przewlekły WR oporny na leczenie miejscowymi kortykosteroidami była kosztowo efektywna w porównaniu do większości komparatorów (leczenie standardowe, cyklosporyna, azatiopryna, placebo). Ponadto dla porównania z PUVA w brytyjskiej analizie wykazano dominację ALI, natomiast w analizie wnioskodawcy kosztową-opłacalność ALI.

W ramach walidacji zewnętrznej nie odnaleziono badań dotyczących długoterminowych wyników oceniających wnioskowaną technologię lekową. W związku z czym możliwe było jedynie porównanie wyników klinicznych z modelem do tych z badań klinicznych w odniesieniu do leczenia pierwszorazowego z okresu obserwacji ok 24 tygodnie. Autorzy analizy wnioskodawcy wskazali na zgodność porównanych wyników, gdyż skuteczność terapii pierwszorazowej w modelu ekonomicznym, wynosząca 48% po pełnym cyklu leczenia, znajdowała się pośrodku tego zakresu (40-57%) z badań RCT (BACH, HANDEL) oraz dużych prospektywnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (FUGETTA, PASSION, TOCCATA).

Podczas weryfikacji modelu wnioskodawcy zauważono, że po wybraniu perspektywy społecznej oraz nieuwzględnieniu RSS w zakładce „1-WaySA” nie uzyskuje się wyników wskazanych w opisie analizy dla tego wariantu, a wyniki dla wariantu z RSS.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała większych ograniczeń/błędów, które miałyby wpływ na wnioskowanie. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych. Wyjątkiem było wyliczenie ceny maksymalnej, którą przedstawiono w roz. 5.2.2. niniejszej AWA.

5.4. **Komentarz Agencji**

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że produkt leczniczy Toctino (alitretynoina) w ocenianym wskazaniu jest technologią opłacalną w porównaniu do placebo, zarówno w przypadku zastosowania RSS, jak i bez RSS. Należy jednak zwrócić uwagę na brak danych długoterminowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych interwencji oraz ograniczenia danych wykorzystanych do oszacowania użyteczności stanów zdrowia.

Ze względu na brak badań porównujących wnioskowaną technologię z aktywnymi komparatorami (ACY, CYK, PUVA, AZA) oraz ograniczenia dostępnych danych dla komparatorów (konieczność przyjmowania niepewnych założeń) przedstawione wyniki z analizy ekonomicznej są wysoce niepewne.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Toctino (alitretynoina) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent), przy uwzględnieniu 3-letniego horyzontu czasowego (lipiec 2018 – czerwiec 2021 r.).

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący zakłada dalsze finansowanie w populacji docelowej aktualnie refundowanych technologii medycznych (patrz tabela 33), bez refundacji produktu leczniczego Toctino. Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której Toctino jest finansowane ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego i przejmie część udziałów w rynku od wszystkich alternatywnych technologii medycznych uwzględnionych w scenariuszu istniejącym.

W ramach analizy wrażliwości testowano kluczowe założenia (opisane w tabeli 38 w niniejszej AWA) oraz warianty: minimalny i maksymalny dla oszacowania populacji docelowej.

Wyliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2010.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W AWB wnioskodawcy do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane epidemiologiczne z publikacji Crane 2016 oraz raportu GUS 2017 „Prognozy ludności w Polsce w latach 2014-2050”. W publikacji Crane 2016 przedstawiono wyniki dużego przekrojowego badania populacyjnego przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii. Oszacowano w niej m.in. jednoroczną chorobowość na przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie steroidami. Powyższy parametr został wykorzystany do oszacowania populacji docelowej w wariantach podstawowym AWB wnioskodawcy.

„W badaniu Crane 2017 oszacowano chorobowość na przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie kortykosteroidami, podczas gdy populację docelową we wnioskowanym programie lekowym dla leku Toctino stanowią chorzy z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk opornym na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego. Wobec czego przyjmując do określenia liczebności populacji docelowej chorobowość na przewlekły oporny na leczenie kortykosteroidami wyprysk rąk z badania Crane 2017 populacja oszacowania w analizie jest nieco szersza (populacja badania nie uwzględniała wszystkich kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego – komentarz analityka Agencji) niż wskazana w programie lekowym dla leku Toctino, co jest podejściem konserwatywnym.”

Udział leku Toctino oraz technologii opcjonalnych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród 4 polskich ekspertów klinicznych z dziedziny dermatologii. Wnioskodawca nie przedstawił kiedy ankieta została przeprowadzona, napisano jedynie iż: „Ankieta przygotowana w związku z planowanym złożeniem wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Toctino (alitretynoina)”.

”

„W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalnego i maksymalnego udziału alitretynoiny, przyjętego odpowiednio na poziomie najniższego () i najwyższego () oszacowania docelowego udziału Toctino w badaniu ankietowym (...).

W analizie uwzględniono następujące technologie medyczne: alitretynoinę, leczenie miejscowe (SoC), acytretynę, cyklosporynę, PUVA, GKS systemowe i azatioprynę. Długość cyklu leczenia poszczególnymi technologiami została ustalona na podstawie następujących źródeł:

- alitretynoina i leczenie miejscowe (SoC) – zgodnie z oszacowaniami AE wnioskodawcy na podstawie wyników badania BACH;
- azatiopryna, cyklosporyna i PUVA – na podstawie rekomendacji NICE TA177 dotyczącej stosowania alitretynoiny w Anglii i Walii;
- acytretyna – przyjęto takie same wartości jak dla alitretynoiny;
- GKS systemowe – na podstawie publikacji Lodén 2012.

Ilość cykli leczenia w ciągu roku (z uwzględnieniem reterapii u pacjentów z nawrotem po wcześniejszej odpowiedzi na cykl tego samego leczenia) oszacowano na podstawie następujących źródeł:

- alitretynoina i leczenie miejscowe (SoC) – zgodnie z oszacowaniami AE wnioskodawcy na podstawie wyników badania BACH;
- azatiopryna, cyklosporyna, PUVA, acytretyna, GKS systemowe – na podstawie publikacji Tan 2015.

„Czas do nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi na terapię alitretynoiną lub leczenie wyłącznie miejscowe przyjęto na poziomie mediany z badania BACH (...). Średni czas do nawrotu innymi technologiami opcjonalnymi (PUVA, azatiopryna, cyklosporyna) zaczerpnięto z analizy NICE 2009. Czas do nawrotu acytretyną – terapii nieuwzględnionej we wspomnianej analizie brytyjskiej – zaczerpnięto z badania obserwacyjnego Politiek 2016 włączonego do analizy klinicznej (...). Z powodu braku innych danych, czas do nawrotu po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych przyjęto na poziomie leczenia miejscowego w badaniu BACH”.

Tabela 33. Udziały poszczególnych technologii medycznych w porównywanych scenariuszach – na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych

Substancja czynna	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		
	I, II i III rok	I rok	II rok	III rok
Alitretynoina	■	■	■	■
Leczenie miejscowe	■	■	■	■
Acytretyna	■	■	■	■
Cyklosporyna	■	■	■	■
Fototerapia: PUVA	■	■	■	■
GKS systemowe	■	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■	■

W analizie uwzględniono koszty (bezpośrednie, medyczne): technologii medycznych, ich podania/zastosowania, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Koszt alitretynoiny przyjęto zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym. Założono finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.

Koszty komparatorów oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. oraz informacji DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za styczeń-lipiec 2017 r. Koszty świadczeń (wizyta monitorująca w i poza programem lekowym, diagnostyka w i poza programem lekowym, PUVA) zostały oszacowane na podstawie aktualnych zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: programy lekowe (NFZ 98/2017/DSOZ) i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (NFZ 62/2017/DSOZ).

„(...) żadna terapia opcjonalna nie jest obecnie zarejestrowana ani refundowana we wskazaniu ciężkiego przewlekłego CHE, a tylko niektóre z leków (cyklosporyna, acytretyna i prednizon) zarejestrowane są we wskazaniach zbliżonych tj. takich, które ze względu na brak jednoznacznej klasyfikacji wyprysku rąk i złożoność procesu diagnostycznego mogłyby być traktowane jako podtypy tej jednostki chorobowej (...)”.

„W oparciu o powyższe, w analizie podstawowej z perspektywy płatnika publicznego założono, że acytretyna, cyklosporyna i prednizon są objęte refundacją w ramach rozważanego wskazania leczenia sCHE (jako objęte refundacją uwzględniono również koszty procedury PUVA – komentarz analityka Agencji), natomiast koszty

stosowania azatiopryny i metoksalenu (preparat fotoczułający podawany w trakcie fototerapii PUVA – komentarz analityka AOTMiT) są w całości pokrywane przez pacjenta”.

W modelu wnioskodawcy założono, iż w każdym z rozpatrywanych ramion leczenia pacjenci stosują ciągle standardowe leczenie miejscowe w postaci emolientów oraz ewentualnie miejscowych GKS. „Ponieważ koszty tych terapii występują zarówno w ramieniu ocenianej interwencji jak i wszystkich komparatorów oraz są ponoszone przez cały rok (również poza okresem aktywnego leczenia systemowego), są to koszty nieróżniące tj. nie wpływają na wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniano kosztów leczenia miejscowego”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (VII.2018 –VI.2019)	II rok (VII.2019-VI.2020)	III rok (VII.2020-VI.2021)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

* wariant podstawowy, a w nawiasach warianty skrajane (minimalny i maksymalny).

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący [zł]						
Alitretynoina	0	0	0	0	0	0
Koszty PL	0	0	0	0	0	0
PUVA (lek + procedura)	130 651	130 474	130 261	130 651	130 474	130 261
Acytretyna	539 946	539 213	538 331	539 946	539 213	538 331
Cyklosporyna	303 801	303 389	302 893	303 801	303 389	302 893
Azatiopryna	0	0	0	0	0	0
GKS systemowe	21 182	21 153	21 119	21 182	21 153	21 119
Monitorowanie (AOS)	760 265	759 233	757 991	760 265	759 233	757 991
Koszty sumaryczne	1 755 845	1 753 462	1 750 593	1 755 845	1 753 462	1 750 593
Scenariusz nowy [zł]						
Alitretynoina						
Koszty PL						
PUVA (lek + procedura)	115 984	101 179	86 390	115 984	101 179	86 390
Acytretyna	372 020	203 817	36 060	372 020	203 817	36 060
Cyklosporyna	234 180	164 336	94 654	234 180	164 336	94 654
Azatiopryna	0	0	0	0	0	0
GKS systemowe	17 029	12 858	8 696	17 029	12 858	8 696
Monitorowanie (AOS)	616 646	472 386	328 424	616 646	472 386	328 424
Koszty sumaryczne						

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne [zł]						
Alitretynoina						
Koszty PL						
PUVA (lek + procedura)	-14 667	-29 295	-43 870	-14 667	-29 295	-43 870
Acytretyna	-167 926	-335 396	502 270	-167 926	-335 396	-502 270
Cyklosporyna	-69 621	-139 053	-208 239	-69 621	-139 053	-208 239
Azatiopryna	0	0	0	0	0	0
GKS systemowe	-4 153	-8 295	-12 423	-4 153	-8 295	-12 423
Monitorowanie (AOS)	-143 618	-286 847	-429 567	-143 618	-286 847	-429 567
Koszty sumaryczne						

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Toctino (alitretynoina) w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje [] łącznych wydatków z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). [] się one w wariantcie bez RSS o odpowiednio: [] w I, II i III roku refundacji, natomiast w wariantcie z RSS o odpowiednio: [] w I, II i III roku refundacji.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący [zł]						
Alitretynoina	0	0	0	0	0	0
Koszty PL	0	0	0	0	0	0
PUVA (lek + procedura)	151 162	150 957	150 710	151 162	150 957	150 710
Acytretyna	568 121	567 350	566 422	568 121	567 350	566 422
Cyklosporyna	317 601	317 170	316 651	317 601	317 170	316 651
Azatiopryna	44 132	44 072	44 000	44 132	44 072	44 000
GKS systemowe	49 505	49 437	49 357	49 505	49 437	49 357
Monitorowanie (AOS)	760 265	759 233	757 991	760 265	759 233	757 991
Koszty sumaryczne	1 890 785	1 888 219	1 885 130	1 890 785	1 888 219	1 885 130
Scenariusz nowy [zł]						
Alitretynoina						
Koszty PL						
PUVA (lek + procedura)	134 192	117 063	99 953	134 192	117 063	99 953
Acytretyna	391 433	214 453	37 942	391 433	214 453	37 942
Cyklosporyna	244 817	171 800	98 953	244 817	171 800	98 953
Azatiopryna	44 132	44 072	44 000	44 132	44 072	44 000
GKS systemowe	39 798	30 050	20 323	39 798	30 050	20 323

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Monitorowanie (AOS)	616 646	472 386	328 424	616 646	472 386	328 424
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne [zł]						
Alitretynoina						
Koszty PL						
PUVA (lek + procedura)	-16 970	-33 894	-50 757	-16 970	-33 894	-50 757
Acytretyna	-176 688	-352 897	-528 480	-176 688	-352 897	-528 480
Cyklosporyna	-72 783	-145 369	-217 697	-72 783	-145 369	-217 697
Azatiopryna	0	0	0	0	0	0
GKS systemowe	-9 707	-9 707	-19 387	-9 707	-19 387	-29 033
Monitorowanie (AOS)	-143 618	-143 618	-286 847	-143 618	-286 847	-429 567
Koszty sumaryczne						

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Toctino (alitretynoina) w ramach ocenianego programu lekowego spowoduje łącznych wydatków z perspektywy wspólnej (pacjent+NFZ). się one w wariantcie bez RSS o odpowiednio: w I, II i III roku refundacji, natomiast w wariantcie z RSS o odpowiednio: w I, II i III roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych dotyczących wnioskowanej populacji. W związku z powyższym oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało przeprowadzone na podstawie wskaźników epidemiologicznych dotyczących populacji brytyjskiej oraz danych GUS dotyczących liczebności Polski. Populację, w której będzie stosowany i refundowany wnioskowany lek określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Wnioskodawca przyjął 3 letni horyzont czasowy. Jako uzasadnienie wskazano założenie, iż lek Toctino osiągnie docelowe udziały w rynku w trzecim roku refundacji. Nie przedstawiono uzasadnienia dla powyższego założenia.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W związku z aktualnym brakiem refundacji technologii medycznych w dokładnie takim samym wskazaniu jak wnioskowane, w ramach podstawowego wariantu oszacowani AWB wnioskodawcy założono iż płatnik publiczny będzie refundował technologie stosowane we wskazaniach zbliżonych/częściowo nachodzących na wnioskowane (cyklosporyna, acytretyna, prednizon, fototerapia jako procedura), natomiast pozostałe technologie opcjonalne (azatiopryna i metoksalen – uczulacz stosowany w fototerapii) finansowane są przez świadczeniobiorcę.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Zmianę struktury analizowanego rynku leków oszacowano na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych. Nie ma pewności, czy oszacowania ekspertów będą zgodne z rzeczywistymi zmianami. Nie wskazano uzasadnienia dla przyjęcia [REDAKTOWANE] przejęcia rynku leków w scenariuszu nowym. W związku z aktualnym brakiem refundacji technologii medycznych w dokładnie takim samym wskazaniu jak wnioskowane niemożliwa jest ocena wiarygodności przyjętych założeń na podstawie danych sprzedażowych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	AKL przyjęto dodatkowo jako komparator MTX, natomiast w AE wnioskodawcy jako komparatory przyjęto te same technologie medyczne co w AWB.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostarczonych przez NFZ informacji nie było możliwe wyodrębnienie danych dotyczących liczebności oraz kosztów leczenia populacji docelowej przedmiotowego wniosku
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek będzie bezpłatny dla pacjenta, ponieważ ma być refundowany w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane leki będą finansowane w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wariantów skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonej weryfikacji modelu wnioskodawcy nie odnaleziono błędów ekstrakcji ani obliczeniowych.

Sposób szacowania liczebności populacji docelowej został przedstawiony w sposób przejrzysty – wykorzystano odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące populacji brytyjskiej (publikacja Crane 2016). Była to jedyna publikacja, w której przedstawiono chorobowość na ciężki przewlekły wyprysk rąk oporny na leczenie steroidami. Należy zwrócić uwagę, iż populacja uwzględniona w badaniu Crane 2016 była szersza niż wnioskowana, gdyż pacjenci nie musieli spełniać wszystkich kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu lekowego. Dodatkowo nie można mieć pewności, czy chorobowość oszacowana dla populacji brytyjskiej będzie taka sama jak w populacji polskiej.

Dane dotyczące kosztów aktualnie finansowanych ze środków publicznych oraz przez pacjenta technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na podstawie obwieszczeń MZ oraz komunikatów DGL i zarządzeń Prezesa NFZ. Jest to prawidłowe podejście.

W AWB wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów leczenia żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaniem leku Toctino lub komparatorów, pomimo wykazanych w AKL istotnych statystycznie różnic na niekorzyść wnioskowanej technologii lekowej m.in. dla wystąpienia: działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, działań niepożądanych powiązanych z leczeniem czy bólu głowy.

W podstawowym wariancie analizy [REDAKTOWANE] w 3 roku refundacji. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Toctino, będzie on jedynym refundowanym lekiem we wnioskowanym wskazaniu (uwzględnione w analizach komparatory nie są refundowane we wszystkich wnioskowanych wskazaniach). W związku z powyższym należy wziąć pod uwagę scenariusz, w którym wnioskowana technologia lekowa docelowo przejmie 100% analizowanego rynku leków. Na taką możliwość wskazała prof. dr hab. Joanna Narbutt – Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Wnioskodawca w ramach jednoczynnikowej

analizy wrażliwości przetestował wariant, w którym po 3 latach Toctino przejmuje [] rynku (wariant maksymalny AWB wnioskodawcy). Przyjęcie powyższego założenia skutkowało wzrostem wydatków płatnika publicznego względem podstawowego wariantu oszacowań o []

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego

Parametr lub założenie		Wartość parametru lub opis założenia	Koszt całkowity inkrementalny [mln zł]					
			bez RSS			z RSS		
			I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa			[]	[]	[]	[]	[]	[]
Docelowy udział w rynku Toctino w scenariuszu nowym	wariant minimalny	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	wariant maksymalny	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Refundacja technologii opcjonalnych	wszystkie technologie opcjonalne refundowane we wskazaniu ciężki przewlekły WR		[]	[]	[]	[]	[]	[]
	brak refundacji technologii opcjonalnych we wskazaniu ciężki przewlekły WR		[]	[]	[]	[]	[]	[]
Liczebność populacji docelowej	na podstawie HSCIC 2015		[]	[]	[]	[]	[]	[]
Cena alitretynoiny	[]		[]	[]	[]	[]	[]	[]
	[]		[]	[]	[]	[]	[]	[]
Czas trwania terapii opcjonalnych	minimalna długość		[]	[]	[]	[]	[]	[]
	maksymalna długość		[]	[]	[]	[]	[]	[]
Czas trwania terapii alitretynoiną	minimalna długość		[]	[]	[]	[]	[]	[]
	maksymalna długość		[]	[]	[]	[]	[]	[]
Alternatywny koszt wizyty ambulatoryjnej	„W12 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”		[]	[]	[]	[]	[]	[]

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wskazała, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej spowoduje wydatki płatnika publicznego, przy nieuwzględnieniu RSS, w wysokości: [] zł w I roku, od [] zł w II roku oraz [] zł w III roku. Natomiast uwzględnienie RSS dla ocenianego leku spowoduje wydatki w wysokości: [] zł w I roku, od [] zł w II roku oraz do [] zł w III roku. Wynik analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) [] (znajdują się w rozdz. 1.3.1.2.2 AWB wnioskodawcy).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała większych ograniczeń/błędów, które miałyby wpływ na wnioskowanie. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej będzie związane z [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Wydatki prawdopodobnie [redacted] w wariantcie bez RSS o odpowiednio: [redacted] w I, II i III roku refundacji, natomiast w wariantcie z RSS o odpowiednio: [redacted] w I, II i III roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę iż wykorzystane do oszacowań liczebności populacji docelowej dane literaturowe dotyczyły szerszej populacji chorych niż populacja docelowa przedmiotowego programu lekowego - populacja badania nie spełniała wszystkich kryteriów włączenia do programu lekowego. W związku z powyższym istnieje ryzyko przeszacowania liczebności populacji.

Niepełne są również przyjęte na podstawie ankiet i założeń własnych wnioskodawcy oszacowania dotyczące struktury oraz tempa przejmowania rynku leków w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez NFZ, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Toctino (alitretynoina) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem AWB wnioskodawcy, tj. obejmujący okres od lipca 2018 roku do końca czerwca 2021 roku.



Tabela 39. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy z perspektywy NFZ

Rok	Całkowite koszty inkrementalne [mln zł]	Wygenerowane oszczędności [mln zł]	Różnica [mln zł]
z RSS			
I	■	■	■
II	■	■	■
III	■	■	■
bez RSS			
I	■	■	■
II	■	■	■
III	■	■	■

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program lekowy jest nowo stworzonym programem dla dorosłych pacjentów z ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk.

W części dotyczącej kryteriów kwalifikacji do pkt 2c proponuje się dopisać, że

oceniana jest za pomocą skali PGA.

Tabela 40. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
[REDACTED]	„W razie nawrotu choroby pacjenci mogą odnieść korzyść z kolejnych cykli leczenia produktem leczniczym Toctino.”	[REDACTED] W związku z czym proponuje się modyfikację zapisów programu, tak by dostosować je do informacji zawartych w ChPL Toctino.
[REDACTED]	Produkt „Toctino jest również przeciwwskazany u pacjentów (...) z nadmiarem witaminy A.	[REDACTED]
[REDACTED]	„[...] jednoczesne podawanie alitretynoiny z amiodaronem (substratem CYP2C8 o długim okresie półtrwania i wąskim indeksie terapeutycznym) nie jest wskazane.”	[REDACTED]
[REDACTED]	Stosowanie produktu leczniczego Toctino jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi bądź schyłkowymi zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na brak wystarczających danych, stosowanie produktu leczniczego Toctino nie jest wskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.	[REDACTED]
[REDACTED]	-	[REDACTED]

Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do proponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Toctino (alitretynoina) w ocenianym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.05.2018 r. (aktualizacja: 14.06.2018 r.) przy zastosowaniu słowa kluczowego: Toctino lub alitretynoin. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 2 z ograniczeniem, które zalecały finansowanie ze środków publicznych ALI w populacji pacjentów z ciężką, przewlekłą egzemą rąk, którzy nie odpowiadają na leczenie miejscowymi, silnymi kortykosteroidami. W rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na skuteczność ALI w porównaniu z placebo (brak możliwości porównania z aktywnym leczeniem). W jednej rekomendacji warunkowej refundację ALI ograniczono do konkretnie wydzielonej podgrupy pacjentów z wynikiem DLQI ≥ 15 , natomiast w drugiej – do osób po wcześniejszym leczeniu kortykosteroidami przez co najmniej 8 tygodni, dodatkowo w tej drugiej uzależniono ją także od obniżenia ceny i przepisywania jej przez dermatologów. Jeszcze w dwóch innych rekomendacjach zalecano jej przepisywanie przez dermatologów lub lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu retinoidów w ocenianym wskazaniu, z powodu teratogennego działania ALI i możliwości jej nadużyć. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Toctino

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2009	Leczenie ciężkiej, przewlekłej egzemy rąk	<p>ALI jest rekomendowana, w obrębie zarejestrowanego wskazania, jako opcja leczenia u dorosłych z ciężką, przewlekłą egzemą rąk, którzy nie odpowiadają na silne, miejscowe kortykosteroidy, jeżeli osoba ma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężką chorobę, definiowaną według PGA i • wynik DLQI ≥ 15. <p>Terapia ALI powinna zostać przerwana: tak szybko jak zostanie osiągnięta właściwa odpowiedź (ręce bez zmian lub prawie bez zmian) lub jeżeli egzema pozostaje ciężka (wg definicji PGA) w 12 tygodniu leczenia, bądź jeżeli nie zostanie osiągnięta właściwa odpowiedź przez 24 tygodnie leczenia.</p> <p>Tylko dermatolodzy lub lekarze z doświadczeniem w leczeniu ciężkiej, przewlekłej egzemy rąk i stosowaniu systemowych retinoidów powinni rozpocząć i monitorować leczenie niniejszą substancją czynną.</p> <p>Kiedy stosujemy DLQI lekarze powinni brać pod uwagę jakiegokolwiek niezdolności fizyczne, sensoryczne lub poznawcze bądź inne trudności komunikacyjne, które mogą wpłynąć na odpowiedź DLQI. W takich przypadkach lekarze powinni upewnić się, że dalsza ocena oparta na DLQI jest wystarczająca.</p> <p>W badaniach RCT wykazano, że ALI była bardziej efektywna klinicznie w porównaniu z SoC. Nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z alternatywnymi terapiami (AZA, CYK, PUVA), z powodu braku wystarczająco wiarygodnych dowodów naukowych. Nie wzięto pod uwagę analizy kosztów-użyteczności dla porównania wnioskowanej technologii lekowej z komparatorami, ponieważ ich skuteczność oparto na słabych i wysoce kontrowersyjnych dowodach.</p> <p>Komitet wziął pod uwagę, potrzebę zgłoszoną przez lekarzy i pacjentów, dotyczącą nowych terapii do stosowania w ocenianym wskazaniu. Aktualnie stosowane terapie (AZA, CYK, PUVA) związane są z działaniami niepożądanymi i powinny być stosowane z ostrożnością.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2009	Leczenie ciężkiej, przewlekłej egzemy rąk, która nie odpowiada na silne, miejscowe kortykosteroidy	ALI jest rekomendowana do zastosowania w obrębie szkockiego NHS u dorosłych z ciężką, przewlekłą egzemą rąk, którzy nie odpowiadają na leczenie silnymi, miejscowymi kortykosteroidami. Dowody naukowe są ograniczone do RCT kontrolowanych PLC, w których wykazano wyższość ALI dla pierwszorzędowego punktu końcowego – odpowiedzi PGA. Zaleca się, aby ALI była wydawana w aptekach szpitalnych. Rekomendację wydano w oparciu o ocenę pełnego wniosku.
CADTH 2011	Ciężka, oporna, przewlekła egzema rąk	ALI (produkt Toctino 30 mg) jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w leczeniu ciężkiej, przewlekłej egzemy rąk opornej na (niewystarczająca poprawa) bardzo silne, miejscowe kortykosteroidy, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • obniżenia ceny, • niewystarczającej poprawy po zastosowaniu bardzo silnych, miejscowych kortykosteroidów przez ≥ 8 tygodni, • przepisania przez dermatologa. W 1 badaniu wykazano, że w ramieniu ALI w porównaniu z PLC osiągnięto większy odsetek pacjentów z odpowiedzią wg PGA. Nie ma dowodów, że ALI poprawia jakość życia w ww. badaniu. Tym samym trudno było sprawdzić czy oszacowania kosztowej-użyteczności przeprowadzone przez wnioskodawcę są poprawne. Komisja uznała, że z powodu braku właściwej i szeroko akceptowanej definicji ciężkiej, przewlekłej egzemy rąk i potencjalnej szkodliwości produktu Toctino dla nienarodzonych dzieci lub stosowanie go poza zarejestrowanymi wskazaniami (przez Health Canada) spowodowało, że lek ten przepisywany jest tylko przez dermatologa.
HAS 2016, 2014, 2009	Leczenie ciężkiej, przewlekłej egzemy rąk, która nie odpowiada na silne, miejscowe kortykosteroidy	ALI jest rekomendowana do wpisania na listę leków refundowanych przez narodowego płatnika publicznego i na listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach i innych publicznych ośrodkach w ocenianym wskazaniu i w zarejestrowanych dawkach. Korzyść kliniczną określono jako ważną. Z powodu braku porównania z aktywnym leczeniem uznano, że produkt Toctino nie poprawia rzeczywistej korzyści (ASMR: V) w porównaniu z terapiami aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu. Produkt leczniczy Toctino jest dodatkowym lekiem, przydatnym w strategii terapeutycznej. Z powodu teratogennego działania produktu Toctino zaleca się, żeby był on przepisywany tylko przez dermatologów. Poziom refundacji określono na 65%.
CVZ 2012, 2010	Leczenie ciężkiej, przewlekłej egzemy rąk, która nie odpowiada na silne, miejscowe kortykosteroidy	Pierwotna ocena wniosku wskazała, że ALI nie powinien być włączony na listę leków refundowanych (załącznik 1B), z powodu braku wystarczającego uzasadnienia dla jego kosztu. Po ponownej ocenie wniosku refundacyjnego ALI rekomendowano do włączenia na listę leków refundowanych (załącznik 1B). Z powodu leczenia w tym wskazaniu, ALI porównano z PLC i wykazano, że jest ona skuteczniejsza niż komparator. Efektywność kosztową leku uznano za prawidłową, a jej opłacalność za rozsądną. Objęcie refundacją ALI pociągnie za sobą dodatkowe koszty (ok 7,1 mln € rocznie, nie uwzględniono kosztów poza aptecznymi). ALI nie kwalifikuje się do włączenia na wykaz świadczeń zdrowotnych 1A, ponieważ nie może być stosowana zamiennie z CYK (jedyne leki stosowane w ciężkiej, przewlekłej egzemie ręki).

W 2008 r. produkt Toctino w leczeniu dorosłych pacjentów, z ciężką, przewlekłą egzemą rąk, którzy nie odpowiadają na silne, miejscowe kortykosteroidy został wyłączony z oceny walijskiego AWMSG, z powodu jego oceny przez NICE [AWMSG 2008].

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Belgia	brak dostępności	n/d	n/d
Bułgaria	brak dostępności	n/d	n/d
Chorwacja	brak dostępności	n/d	n/d
Cypr	brak dostępności	n/d	n/d
Czechy	brak dostępności	n/d	n/d
Dania	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Estonia	brak dostępności	n/d	n/d
Finlandia	42%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Francja	65%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Grecja	brak dostępności	n/d	n/d
Hiszpania	40%-60%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Holandia	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Irlandia	brak dostępności	n/d	n/d
Islandia	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Liechtenstein	brak dostępności	n/d	n/d
Litwa	brak dostępności	n/d	n/d
Luksemburg	brak dostępności	n/d	n/d
Łotwa	brak dostępności	n/d	n/d
Malta	brak dostępności	n/d	n/d
Niemcy	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Norwegia	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Portugalia	brak dostępności	n/d	n/d
Rumunia	brak dostępności	n/d	n/d
Słowacja	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Słowenia	70%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Szwajcaria	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Szwecja	brak dostępności	n/d	n/d
Węgry	brak dostępności	n/d	n/d
Wielka Brytania	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie
Włochy	100%	Refundacja zgodnie z ChPL	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Toctino (alitretynoina) w dawce 10 mg i 30 mg jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym z krajów nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Toctino (alitretynoina) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD-10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Wnioskodawca zaproponował RSS oraz finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Przewlekły wyprysk rąk odnosi się do procesu zapalnego trwającego ponad 3 miesiące lub nawracającego 2 lub więcej razy w ciągu roku. Ciężki wyprysk rąk spełnia definicję przewlekłej choroby i jednocześnie nie odpowiada na leczenie lub występuje odpowiedź jedynie przemijająca. W większości przypadków ma miejsce nadmierne łuszczenie się i pękanie naskórka. Nadmierne rogowacenie występuje w przewlekłym kontaktowym i alergicznym zapaleniu skóry (AZS) oraz w przebiegu wyprysku hiperkeratotycznego i innych przewlekłych przypadkach.

Roczna zachorowalność na wyprysk rąk w populacji ogólnej dorosłych wynosi 10%. Liczba nowych zachorowań w przedziale wiekowym 20-65 lat wynosi 5 przypadków na 1000. Najczęściej dotyka osób aktywnych zawodowo (stanowi ponad 90% przypadków dermatoz zawodowych).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca w swojej analizie jako technologie alternatywne wskazał kontynuację leczenia miejscowego utożsamiając ją z emolientami (przy czym zarówno wytyczne, jak i opinie eksperckie wskazywały również na mGKS i mIK), fototerapię (PUVA), acytretynę, cyklosporynę, azatioprynę, metotreksat oraz systemowe GKS. Wszystkie wybrane technologie są zalecane w wytycznych klinicznych, a niektóre z nich (cyklosporyna, acytretyna, prednizon, prednizolon, metylprednizolon, fototerapia) są refundowane we wskazaniach obejmujących wskazanie wnioskowanie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ciężki przewlekły wyprysk rąk, oporny na leczenie silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa alitretynoiny.

Do głównych ograniczeń analizy należy brak badań porównujących alitretynoinę z aktualnie refundowanymi technologiami we wnioskowanym lub zbliżonym wskazaniu i brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Dla niektórych z nich odnaleziono badania jednoramienne. Wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednio wnioskowanej technologii jedynie z placebo. Ponadto, w niektórych badaniach randomizowanych i obserwacyjnych oceniana populacja nie była w pełni zgodna z wnioskowaną - tylko część pacjentów miała ciężką postać choroby. U pozostałych pacjentów występowała postać umiarkowana lub łagodna. Należy zwrócić uwagę, że we wszystkich badaniach randomizowanych oraz w niektórych badaniach opisowych kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z atopowym czy kontaktowym zapaleniem skóry, natomiast projekt programu lekowego w tytule wyszczególnia ich w obrębie ICD-10, tj.: L20, L24, L25.

Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie ALI w badaniu BACH (w grupach 10 i 30 mg) oraz w badaniu HANDEL (30 mg). Wyniki z 12 i 24 tyg. dostępne dla badania BACH były spójne. Również w ocenie wyników reterapii (Bissonnette 2010) całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian raportowano z istotną statystycznie różnicą na korzyść wnioskowanej technologii, ale jedynie w grupie leczonej dawką 30 mg. W ocenie całkowitego ustąpienia zmian oraz prawie całkowitego ustąpienia zmian różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej terapii uzyskano dla wszystkich wyników, z wyjątkiem prawie całkowitego ustąpienia zmian w grupie leczonej 10 mg ALI w badaniu BACH. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z wynikami powyższych badań. W badaniach BACH i HANDEL brak odpowiedzi na leczenie definiowano jako uzyskanie zmian o natężeniu od łagodnych do ciężkich. Istotną statystycznie przewagę ALI nad PLC wykazano w ocenie zmian umiarkowanych dla dawki 30 mg w badaniu HANDEL oraz ciężkich w badaniu HANDEL i BACH (dla obu dawek). W ocenie jakości życia w badaniu HANDEL stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję względem wartości początkowych na korzyść ALI w porównaniu do PLC w ocenie ogólnej (-33 pkt vs -15 pkt, $p < 0,001$) oraz każdym analizowanym obszarze: emocji (-22 vs -12), objawów choroby (-33 vs -15), funkcjonowania (-17 vs -10). Również w badaniach obserwacyjnych (PASSION i FUGETTA) raportowano zmianę wyników wskazującą na poprawę jakości życia: w DLQI redukcja: -10,4 (SD: 8,04) w ALI 30 i -10,8 (SD: 7,29) w ALI 10; w EQ-5D (wzrost o 0,18 pkt.), w EQ-5D VAS wzrost o 27,2 pkt.

Badania dla acytretyny wskazywały, że dobry efekt leczenia osiągnęto u niemal połowy pacjentów, umiarkowany u około 20%, a niepowodzenie u 10% badanych (Politek 2016). Natomiast, zupełne lub prawie zupełne ustąpienie zmian chorobowych (PGA) w badaniu Tan 2015 dotyczyło ponad 30% chorych. Dobra lub bardzo dobra skuteczność terapii cyklosporyną oceniona przez lekarza dotyczyła od 60 do 75% pacjentów (Granlund 1996). W przypadku oceny skuteczności azatiopryny raportowano 23% pacjentów z dobrą poprawą i 17% z umiarkowaną oraz 3% bez zmiany/z pogorszeniem (Oosterhaven 2017).

Analiza bezpieczeństwa

Raportowane w badaniach zgony (od 1 do 5 przypadków) nie były uznane za związane z leczeniem (w badaniu HANDEL wystąpiło samobójstwo w grupie ALI, natomiast chory rzekomo nie ujawnił predyspozycji związanych z chorobami psychicznymi). W badaniach obserwacyjnych nie raportowano zgonów. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść ALI w porównaniu do PLC wykazano dla oceny ciężkich działań niepożądanych w grupie 10 mg w badaniu BACH, dla DN ogółem i DN ogółem uznanych za związane z leczeniem raportowanych w grupie leczonej dawką 30 mg w badaniach BACH i HANDEL oraz dla DN prowadzących do przerwania leczenia w badaniu HANDEL. W ocenie poszczególnych działań niepożądanych różnice istotnie statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii wystąpiły w porównaniu wyników dotyczących: bólu głowy w każdym z badań, wystąpienia rumienia i zaczerwienienia w badaniach BACH i HANDEL, nudnościach, zwiększonego poziomu trójglicerydów we krwi oraz szumu w uszach w badaniu HANDEL. Należy zauważyć, że odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi w dużych badaniach obserwacyjnych był znacznie niższy (15-23%), niż w badaniach randomizowanych oraz średnich i małych badaniach obserwacyjnych (44-80%). Zarówno w badaniach randomizowanych, jak i opisowych do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: ból głowy, zaczerwienienie oraz zaburzenia w wynikach laboratoryjnych - głównie poziomu cholesterolu i trójglicerydów. Ponadto raportowano również zaburzenia psychiczne i depresje, w tym w długoterminowym badaniu oceniającym bezpieczeństwo.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Toctino (ALI) w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, którzy nie odpowiadają na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego, w ramach programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wspólnej i społecznej, w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa stosowana wraz z emolientami w porównaniu dosamych emolientów była opłacalna z każdej perspektywy, bez względu na zastosowanie RSS. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] z RSS) zł/QALY z perspektywy NFZ, [redacted] z RSS) zł/QALY z perspektywy wspólnej oraz [redacted] z RSS) zł/QALY z perspektywy społecznej.

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie zmieniała wniosku z analizy podstawowej.

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych długoterminowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych interwencji oraz niepewne dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia, co skutkowało przyjęciem pewnych założeń, a co za tym idzie wpływało na niepewność wyników.

Ze względu na brak badań porównujących wnioskowaną technologię z aktywnymi komparatorami (ACY, CYK, PUVA, AZA) oraz ograniczenia dostępnych danych dla komparatorów (konieczność przyjmowania niepewnych założeń) przedstawione wyniki z analizy ekonomicznej są wysoce niepewne. Mimo to wskazały one, że leczenie ALI pozwala na uzyskanie [redacted] QALY za [redacted] z RSS) zł z perspektywy NFZ oraz [redacted] z RSS) zł z perspektywy wspólnej. Podczas gdy leczenie ACI, PUVA, CYK lub AZA pozwala na uzyskanie odpowiednio: [redacted] QALY za odpowiednio: [redacted] zł z perspektywy NFZ oraz [redacted] zł z perspektywy wspólnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w związku z refundacją produktu Toctino w ramach wnioskowanego programu lekowego dotyczącego leczenia ciężkiego przewlekłego wyprysku skóry opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD-10 L20, L23, L24, L25, L30). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent) w trzyletnim horyzoncie czasowym.

Według wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej spowoduje w wariantcie podstawowym AWB [redacted] wydatków płatnika publicznego w wariantcie bez RSS o odpowiednio: [redacted] w I, II i III roku refundacji, natomiast w wariantcie z RSS o odpowiednio: [redacted] w I, II i III roku refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbieżne z oszacowaniami wykonanymi dla perspektywy NFZ.

Na niepewności ww. oszacowań wpływa głównie brak danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do polskiej populacji pacjentów oraz przyjęcie oszacowań dotyczących zmiany rynku komparatorów na podstawie

ankiet i założeń własnych. Dodatkowo w AWB nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dostosowanie zapisów programu lekowego do ChPL Toctino w części dotyczącej kryteriów stanowiących przeciwwskazania

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W odnalezionych 5 rekomendacjach zalecano finansowanie ze środków publicznych leku Toctino w populacji pacjentów z ciężką, przewlekłą egzemą rąk, którzy nie odpowiadają na leczenie miejscowymi, silnymi kortykosteroidami. Dwie rekomendacje były z ograniczeniem. W jednej z nich refundację ALI ograniczono do konkretnie wydzielonej podgrupy pacjentów z wynikiem DLQI ≥ 15 , natomiast w drugiej do osób po wcześniejszym leczeniu GKS przez co najmniej 8 tygodni, dodatkowo w tej drugiej grupie, refundację uzależniono także od obniżenia ceny i przepisywania leku przez dermatologów. Szczególną uwagę zwrócono również na brak możliwości porównania ALI z aktywnym leczeniem.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Mimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera: kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, nie jest wyższy od żadnego ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.</p>	<p>NIE</p>	<p>Wnioskodawca stwierdził, że nie ma możliwości wyznaczenia tej ceny, bo „żadna spośród alternatywnych technologii medycznych nie jest refundowana ściśle we wnioskowanym wskazaniu („ciężki przewlekły wyprysk rąk, który nie odpowiada na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego”), a zapisy art. 13 ust. 3 odnoszą się do porównania z technologiami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu”.</p> <p>Warto zauważyć, że niektóre komparatory uwzględnione w niniejszej AWA są refundowane we wskazaniach zawierających się (np. cyklosporyna, acytretyna) lub szerszych (fototerapia) niż wnioskowane wskazanie. Analityk Agencji przeprowadził własne wyliczenia.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna: Zestawienie tabelaryczne danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatorów przedstawione w AKL wnioskodawcy, z uwagi na ograniczoną jakość badań oraz ich heterogeniczność jest słabej jakości. Z uwagi na brak badań z grupą kontrolną odstąpiono od porównania pośredniego. Nie przedstawiono dokładnego opisu kryteriów włączenia badań do metaanalizy a jedynie ogólny.

Analiza ekonomiczna: brak

Analiza wpływu na budżet: W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono sposobu wyszukiwania danych i kryteriów wyboru źródeł danych.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Al-Dhubaibi 2018	Al-Dhubaibi MS, Settin AA, The effectiveness of alitretinoin for the treatment of chronic hand eczema: A meta-analysis, <i>International Journal of Health Sciences</i> 2018, Vol 12 (2)
BACH (Ruzicka 2008)	Ruzicka T, et al., 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, <i>British Journal of Dermatology</i> 2008 158, 808–817
Bissonnette 2010	Bissonnette R, et al., Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema, <i>British Journal of Dermatology</i> 2010 162, 420–426
Blair 2016	Blair HA, Lesley JS, Alitretinoin: A Review in Severe Chronic Hand Eczema, <i>Drugs</i> (2016) 76:1271–1279
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, 2007
Dirschka 2011	Dirschka T, et al., An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids, <i>Clinical and Experimental Dermatology</i> , 36, 149–154
FUGETTA (Augustin 2016)	Augustin M, et al., Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study, <i>Journal of the German Society of Dermatology</i> , 2016: 1261-1270
Garnock-Jones 2009	Garnock-Jones KP, Perry CM, Alitretinoin In Severe Chronic Hand Eczema, <i>Drugs</i> 2009; 69 (12): 1625-1634
Gooderham 2017	Gooderham M, et al., Review of Systemic Treatment Options for Adult Atopic Dermatitis, <i>Journal of Cutaneous Medicine and Surgery</i> 2016: 1–9
Gola 2013	Gola M, et al., Effects of Alitretinoin on Quality of Life of Patients Having Chronic Hand Eczema: An Observational Study, <i>Dermatitis</i> 2013, Vol 24 (4)
Gola 2014	Gola M, et al., Clinical evaluation and assessment of the therapeutic efficacy of alitretinoin in a group of patients with chronic hand eczema refractory to topical steroid therapy, <i>G Ital Dermatol Venereol</i> 2014, 149: 435-439
Granlund 1996	Granlund H, et al., Comparison of Cyclosporine and Topical Betamethasone-17,21-dipropionate in the Treatment of Severe Chronic Hand Eczema, <i>Acta Derm Venerol (Stockh)</i> 1996, 76: 371-376
HANDEL (Fowler 2014)	Fowler JF, et al., 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, <i>J Drugs Dermatol</i> 2014; 13 (101).
Kubica 2011	Kubica E, et al., Oral alitretinoin in chronic refractory hand eczema: a “real life” case-series of 12 patients, <i>EJD</i> 2011, vol. 21 (3)
Kwon 2016	Kwon HI, et al., Efficacy and Safety of Alitretinoin for Chronic Hand Eczema in Korean Patients, <i>Ann Dermatol</i> 2013, vol 28 (3)
Morris 2016	Morris M, et al., Safety of alitretinoin for severe refractory chronic hand eczema: Clinical studies and postmarketing surveillance, <i>J Dermatolog Treat</i> 2015, Early Online: 1–5
Oosterhaven 2017	Oosterhaven JAF, et al., Azathioprine treatment and drug survival in patients with chronic hand eczema – results from daily practice, <i>Contact Dermatitis</i> , 76, 296–321
PASSION (Thaçi 2016)	Thaçi D, et al., Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a realworld observational study, <i>Journal of Dermatological</i> 2016
Politek 2016	Politek K, et al., Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study, <i>Dermatologic Therapy</i> , Vol. 00, 2016, 00–00
Ruzicka 2004	Ruzicka T, et al. 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, <i>Arch Dermatol</i> . 2004; 140: 1453-1459
Schindler 2014	Schindler M, et al., Immunomodulation in Patients with Chronic Hand Eczema Treated with Oral Alitretinoin, <i>Int Arch Allergy Immunol</i> 2014; 165: 18–26
Schmitt-Hoffmann 2011	Schmitt-Hoffmann AH, et al., Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema, 2011 <i>British Association of Dermatologists</i> , 36 (Suppl. 2), 29–34
Tan 2015	Tan J, et al., Open-label exploratory study of acitretin for the treatment of severe chronic hand dermatitis, <i>J Dermatolog Treat</i> , 2015; 26 (4): 373–375
TOCCATA (Diepgen 2012)	Diepgen TL, et al., Efficacy and Tolerability of Alitretinoin for Chronic Hand Eczema Under Daily Practice Conditions: Results of the TOCCATA Open Study Comprising 680 Patients, <i>Acta Derm Venereol</i> 2012; 92: 251–255
Urrutia 2016	Urrutia S, et al., Oral Alitretinoin in the Treatment of Severe Refractory Chronic Hand Eczema in the Spanish National Health System: Description and Analysis of Current Clinical Practice, <i>Actas Dermosifiliogr</i> . 2016; 107 (2): 142-148

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAD 2013	Eichenfield LF, et al., Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, <i>J Am Acad Dermatol</i> , 2013 Vol 70 (2), sections 1-4
----------	---

AWMSG 2008	Alitretynoin (Toctino), reference no. 19, appraisal information (http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/19)
BAD 2017	Johnston GA, et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017, British Journal of Dermatology 2017, 176, 317–329
CADTH 2011	Common Drug Review: CDEC Final Recommendation, Alitretynoin (Toctino – Basilea Medical Ltd.) Indication: Eczema, Severe Refractory Chronic Hand, CDATH 2011
CVZ 2010	Pharmacoeconomic report on alitretynoine (Toctino) for the treatment of severe chronic hand eczema that does not respond sufficiently to local treatment with powerful corticosteroids, CFH-report, 2010
CVZ 2012	Pharmacoeconomic report, summary: Alitretynoin (Toctino) for the indication preoperative treatment of severe chronic hand eczema. Recommendation by CVZ, 2012
DCDG 2011	Menné T, et al., Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema, 2011, Contact Dermatitis, 65, 3–12
ESCD 2014	Diepgen TL, et al., Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema, Journal of the German Society of Dermatology, 2014: e1-e22
HAS 2009	Transparency Committee Opinion, TOCTINO 10 mg, soft capsule, box of 30 (CIP: 389 600-8), TOCTINO 30 mg, soft capsule, box of 30 (CIP: 389 602-0), Medical, Economic and Public Health Assessment Division, 2009
HAS 2014	Commission de la Transparence, TOCTINO 10 mg, capsule molle, boîte de 30 capsules (CIP : 34009 389 600 8 2), TOCTINO 30 mg, capsule molle, boîte de 30 capsules (CIP : 34009 389 602 0 4), HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, 2014
HAS 2016	Commission de la Transparence, TOCTINO 10 mg, capsule molle, boîte de 30 capsules (CIP : 34009 389 600 8 2), TOCTINO 30 mg, capsule molle, boîte de 30 capsules (CIP : 34009 389 602 0 4), HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, 2016
JDA 2009	Saeki H, et al., Guidelines for management of atopic dermatitis, Journal of Dermatology 2009; 36: 563–577
KGE 2010	Lynde C, et al., Canadian Hand Dermatitis Management Guidelines, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, Vol 14, No 6, 2010: 267–284
NGE 2009	Diepgen TL, et al., Guideline on the Management of Hand Eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30, Blackwell Verlag GmbH, Berlin, JDDG 2009, Suppl 3 (7)
NICE 2009	Alitretynoin for the treatment of severe chronic hand eczema (TA177), Technology appraisal guidance, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009
PTD PTA 2015	Nowicki R, et al., Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Lekarz POZ 1/2015
SMC 2009	Alitretynoin 10 mg, 30 mg capsules (Toctino) Basilea Pharmaceuticals Ltd assessment no. 538/09, Scottish Medicines Consortium 2009 (https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alitretynoin-toctino-fullsubmission-53809/)
UKGE 2009	English J, et al., Consensus statement on the management of chronic hand eczema, British Association of Dermatologists, Clinical and Experimental Dermatology, 2009, 34, 761–769

Pozostałe publikacje

ChPL Toctino	Charakterystyka Produktu Leczniczego Toctino
Baranowska 2011	Baranowska A, et al., 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; XXVI, 2: 84–91
Blank 2010	Blank PR, et al., Cost-effectiveness of oral alitretynoin in patients with severe chronic hand eczema - a long-term analysis from a Swiss perspective, BMC Dermatology 2010, 10 (4)
Burgdorf 2010	Burgdorf WHC, et al., Dermatologia, wyd. Czelej, Lublin 2010, 392-442.
Chren 1996	Chren MM, et al., Skindex, a Quality-of-Life measure for Patients with Skin Disease: Reliability, Validity, and Responsiveness, The Journal of Investigative Dermatology 1996, 107: 707-713
Cortesi 2014	Cortesi PA, et al., Cost and quality of life in patients with severe chronic hand eczema refractory to standard therapy with topical potent corticosteroids, Contact Dermatitis, 70, 158–168
DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
EY 2013	Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia, EY, Warszawa 2013
Freemantle 2009	Freemantle N, et al., Quality of life in chronic hand eczema as measured by the dermatology life quality index, Value in Health, October 2009, Volume 12 (7), A459: PSS 37
HTA Consulting 2014	Władysław M, et al., Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych, Metodyka, Badanie Pilotażowe I Rekomendacje, Warszawa 2014, HTA Consulting
MRPiPS 2017	Rynek pracy w Polsce w 2016 roku Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej, Departament Rynku Pracy, Wydział Analiz i Statystyki, Warszawa 2017
Nam 2017	Cho E, Nam J, The Ispor Scientific Presentations Database, the cost-effectiveness of oral alitretynoin in patients with severe chronic hand eczema in the healthcare system of South Korea, 2017 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

Obwieszczenie MZ 25/10/2017		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Paulden 2010		Paulden M, et al., Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema, Health Technology Assessment 2010; Vol. 14: Suppl. 1
Rodgers 2010		Rodgers M, et al., Alitretinoin for Severe Chronic Hand Eczema, A NICE Single Technology Appraisal, Pharmacoeconomics 2010; 28 (5): 351-362
Vicente 2012		Vicente C, et al., Cost-effectiveness of TOCTINO® (Alitretinoin) versus cyclosporine in adult patients with severe chronic hand eczema unresponsive to potent topical corticosteroids, Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology 2012 19:2 (e130)
Xu 2010		Xu R, et al., EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine, Qual Life Res (2011) 20:601–608
Zarządzenie 62/2017/DSOZ	NFZ	Zarządzenie nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie 98/2017/DGL	NFZ	Zarządzenie NR 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [redacted], wersja 1.0, Kraków 2017
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [redacted], wersja 1.0, Kraków 2017
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [redacted], wersja 1.1, Kraków 2018
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet płatnika dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [redacted], wersja 1.0, Kraków 2017
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Toctino stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, [redacted], wersja 1.0, Kraków 2017
- Zał. 6. Skale i kwestionariusze oceny choroby

Tabela 44. Skale i kwestionariusze oceny choroby [Clinical Study Report BAP00089, Ruzicka 2008, Baranowska 2011, Chren 1996, Fowler 2014, AKL wnioskodawcy]

Skala	Obliczane na podstawie	Interpretacja wyniku
PGA (ang. <i>Physician Global Assessment</i>) – całościowa ocena przez lekarza	Obserwacja zmian (i ich ilości) w postaci rumienia, złuszczenia, nadmiernego rogowacenia, liszajowacenia, pęcherzy, obrzęków, pęknięć oraz ocena świądu i bólu.	Stopień ciężkości choroby: - ciężki: >30% zajętej powierzchni skóry (np. dłoni) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, - umiarkowany: 10-30% zajętej powierzchni skóry (np. dłoni) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, - łagodny: <10% zajętej powierzchni skóry (np. dłoni) o nasileniu łagodnym, - niemal całkowite ustąpienie: <10% zajętej powierzchni skóry (np. dłoni) o nasileniu łagodnym lub brak określonych zmian, - całkowite ustąpienie: brak zmian na skórze.
Skindex-29	29-elementowy kwestionariusz oceniający symptomy fizyczne, funkcjonowanie i emocje (dyskomfort fizyczny, ograniczenia w codziennym życiu, zmiany funkcji poznawczych i społecznych pod wpływem choroby, nasilenie depresji, lęku, uczucia wstydu i złości).	Niższy wynik oznacza większą zmianę (pozytywną).
DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)	10-elementowy kwestionariusz oceniający inwalidztwo i zaburzenia funkcjonowania związanego z chorobą skóry, w mniejszym stopniu również wynik emocjonalny choroby. Pytania oceniane w 4-punktowej skali (0 – brak wpływu, 1 – mały, 2 - duży, 3 – bardzo duży wpływ).	- 0 pkt → brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia - 20 pkt → bardzo silny wpływ choroby na jakość życia
EQ-5D, EQ-5D VAS (EQ-5D składa się z części opisowej i EQ VAS)	Ocena jakości życia chorych na podstawie kwestionariusza stanu zdrowia oraz skali oceny dolegliwości (VAS) w pięciu wymiarach: - zdolności do poruszania się, - samoopieki (ang. <i>self-care</i>), - codziennych aktywności - bólu/dyskomfortu, - niepokoju/depresji.	Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia. VAS 100 – stan zdrowia najlepszy wyobraźalny VAS 0 – stan zdrowia najlepszy z możliwych
VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)	10-punktowa skala analogowa służąca do oceny świądu i bólu.	Niższy wynik oznacza mniejszy ból/świąd: - 0 pkt → brak bólu/świądu, - 10 pkt → bardzo silny ból/świąd.

Skala	Obliczane na podstawie	Interpretacja wyniku
WPAI (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment</i>)	Ocena kwestionariusza odpowiedzi pacjenta w związku z: <ul style="list-style-type: none"> - czasem w pracy utraconym na skutek choroby (absenteizm), - pogorszeniem wykonywanej pracy na skutek objawów choroby (prezenteizm), - ogólną utratą produktywności pracy, - pogorszeniem codziennej aktywności pacjenta z powodu objawów choroby. Punktację przedstawia się w formie procentowej.	Niższy wynik oznacza mniejszy wpływ choroby na oceniane kategorie.
WLQ (ang. <i>Work Limitations Questionnaire</i>)	Ocena kwestionariusza odpowiedzi pacjenta w związku z: <ul style="list-style-type: none"> - czasem pracy, - oceną stanu fizycznego, - oceną stanu mentalnego, - wydajnością pracy. Punkcja ogólna jest ważoną sumą punktacji poszczególnych domen.	Niższy wynik oznacza mniejsze ograniczenia w pracy z powodu objawów choroby.