Rekomendacja nr 67/2018

z dnia 11 lipca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD 10: L20, L23, L24, L25, L30)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji uważa objęcie refundacją omawianej interwencji za niezasadne we wnioskowanym brzmieniu programu lekowego, ze względu na znaczne koszty terapii w stosunku do refundowanych obecnie komparatorów będących praktyką kliniczną oraz brak dowodów naukowych odnoszących się do porównania wnioskowanej technologii lekowej ze wspomnianymi komparatorami.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących alitretynoinę z aktualnie refundowanymi technologiami w zbliżonym wskazaniu oraz badań porównujących obecnie refundowane technologię z placebo, zatem nie było możliwości wykonania porównania bezpośredniego ani pośredniego na podstawie odnalezionych badań randomizowanych. Ponadto populacje w badaniach randomizowanych oraz obserwacyjnych, na podstawie których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej terapii względem placebo, nie są w pełni zgodne z wnioskowaną. Co prawda w badaniach tych wykazano korzystny wpływ terapii alitretynoiną na objawy choroby w porównaniu do placebo, ale z uwagi na ww. ograniczenia, nie jest możliwe stwierdzenie przewagi lub podobieństwa wnioskowanej technologii medycznej do opcji aktualnie oferowanych pacjentom z ocenianym wskazaniem,

zaś samo porównanie z placebo nie dostarcza wystarczających informacji, aby rekomendować lek do finansowania ze środków publicznych.

Analiza ekonomiczna została przedstawiona przez wnioskodawcę w postaci analizy kosztów użyteczności, która wykazała efektywność kosztową z każdej perspektywy w odniesieniu do progu opłacalności. Natomiast ze względu na fakt, że analiza została oparta na porównaniu alitretynoiny z nierefundowaną terapią miejscową (SoC), którą uznano za stosowanie emolientów, Agencja przeprowadziła analizę kosztów-konsekwencji porównującą ocenianą interwencję do komparatorów (terapia PUVA, cyklosporyna, azatiopryna oraz acytrecyna). Jej wyniki wskazały na znacznie wyższe koszty z perspektywy NFZ w przypadku wnioskowanej interwencji, w stosunku do komparatorów, zarówno uwzględniając instrument podziału ryzyka, jak i bez jego uwzględnienia.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że sumaryczne koszty terapii dla płatnika publicznego, wyniosą od kilku milionów złotych w pierwszym roku do kilkunastu w trzecim roku refundacji przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Toctino (alitretynoina), kapsułki miękkie, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821891 oraz Toctino (alitretynoina), kapsułki miękkie, 10 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821860 – wnioskowana cena zbytu netto

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wyprysk rąk (WR) może wystąpić w przebiegu następujących jednostek chorobowych: ICD-*10: L20 – atopowe zapalenie skory; L23 – alergiczne kontaktowe zapalenie skóry; L24 – kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia; L25 – nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry; L30 – inne postacie zapalenia 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.

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.

<u>Ciężki przewlekły wyprysk rąk (CPWR, ang. severe chronic hand eczema)</u>

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.

Etiologia przewlekłego wyprysku rąk jest zróżnicowana, a wpływ na to ma wiele czynników. W rozwoju choroby biorą udział substancje drażniące, alergeny egzo- i endogenne oraz czynniki infekcyjne,

ale znaczenie ma również podłoże genetyczne pacjenta. Wśród czynników endogennych dużą rolę odgrywa skłonność do atopii.

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%).

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, utraty pracy oraz może prowadzić do problemów psychospołecznych, takich jak obniżenie samooceny czy rozwój fobii społecznej.

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. 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 wykwity pieniążkowate.

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.

Przewlekłe kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia

Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia jest najczęściej występująca postacią zapalenia skóry. Jedną z postaci klinicznych choroby jest przewlekłe kontaktowe zapalenie skóry rąk. Do typowych objawów należą wykwity rumieniowo-złuszczające 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 zaostrzania stanów zapalnych skóry.

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.

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.

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.

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.

Wyprysk pieniążkowaty 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 u mężczyzn.

Alternatywna technologia medyczna

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 lub w leczeniu pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne;
- 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 lub inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia;
- 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;
- 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;
- 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; 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.

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.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono komparatory w postaci: kontynuacji leczenia miejscowego (emolienty), fototerapii (PUVA), acytretyny, cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu oraz glikokortykosteroidów systemowych. Zostały one poprawnie wybrane, natomiast w analizach wnioskodawcy leczenie miejscowe zostało utożsamione głównie z emolientami, natomiast wytyczne

oraz eksperci wskazują na mGKS oraz mIK (takrolimus, pimekrolimus) w kontekście miejscowego leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Toctino zawiera substancję czynną alitretynoinę (ALI) w postaci kapsułek miękkich podawanych doustnie.

Działanie farmakologiczne retinoidów można wyjaśnić poprzez ich wpływ na proliferację komórek, różnicowanie komórek, apoptozę, angiogenezę, rogowacenie, wydzielanie łoju i immunomodulację. Inaczej niż w przypadku innych retinoidów, które są specyficznymi agonistami receptora RAR lub receptora RXR, alitretynoina wiąże się z receptorami z obu grup.

Mechanizm działania ALI w przewlekłym wyprysku rąk jest nieznany. 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 śródbłonka skóry.

Zalecana dawka produktu Toctino wynosi 10 mg lub 30 mg raz na dobę, przy czym 30 mg to zalecana dawka początkowa. U pacjentów z niemożliwymi do zaakceptowania reakcjami niepożądanymi na lek w dawce 30 mg, można rozważyć zmniejszenie dawki do 10 mg raz na dobę. Cykl leczenia produktem leczniczym Toctino trwający 12 do 24 tygodni w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Toctino jest ciężki przewlekły wyprysk rąk, po niepowodzeniu leczenia silnymi kortykosteroidami miejscowymi, zatem wskazanie to odpowiada wnioskowanemu, natomiast wnioskowane wskazanie jest bardziej szczegółowe w kwestii długości wcześniejszej terapii.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną wykonano w oparciu o następujące badania:

- 5 badań randomizowanych z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial - RCT) oraz 12 badań nierandomizowanych:
    - 3 wieloośrodkowe badania RCT porównujące ALI z placebo (PLC) w populacji chorych z ciężkim przewlekłym wypryskiem rąk, nieodpowiadającym na silne mGKS (glikokortykosteroidy miejscowe):
        - HANDEL (publikacja: Fowler 2014) – dawka ALI: 30 mg; okres obserwacji: 72 tygodnie (maksymalnie 24 tygodnie leczenia + 48 tyg. okres follow-up); liczba pacjentów: grupa ALI 30=298, grupa PLC=298;

        - BACH (publikacje: Ruzicka 2008 oraz Clinical Study Report BAP00089) – dawka ALI: 10 mg i 30 mg; okres obserwacji: 24 tyg. leczenie + 24 tyg. follow-up; liczba pacjentów: ALI 10=418, ALI 30=409, PLC=205; dodatkowo pacjenci stosowali emolienty, jeśli było to konieczne;
        - Ruzicka 2004 – dawka ALI: 10 mg, 20 mg lub 40 mg; okres obserwacji: 12 tyg. leczenie + 4 tyg. follow-up wszystkich pacjentów + 3 mies. follow-up pacjentów z odpowiedzią; liczba pacjentów: ALI 10=80, ALI 20=80, ALI 40=81, PLC=78; dodatkowo pacjenci stosowali emolienty, jeśli było to konieczne;
    - Bissonnette 2010 – badanie RCT wieloośrodkowe, porównujące ALI z PLC w populacji chorych z zupełnym lub prawie zupełnym ustąpieniem zmian chorobowych po pierwszym cyklu stosowania ALI w badaniu BACH, u których doszło do nawrotu choroby; Dawka ALI: 10 mg i 30 mg (pacjenci otrzymywali te same dawki jakie przyjmowali w badaniu BACH lub PLC); okres obserwacji: do 24 tyg. + 4 tyg. follow-up; liczba pacjentów: ALI 10=21; ALI 30=49; PLC=47;
    - Schmitt-Hoffmann 2011 – jednoośrodkowe badanie RCT oceniające dawki ALI 10 mg i 30 mg w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim, przewlekłym wypryskiem rąk, nieodpowiadającym na silne miejscowe kortykosteroidy; pacjenci przyjmowali raz dziennie: ALI 10 + PLC lub ALI 20 + ALI 10; okres obserwacji: 12-24 tyg. leczenie + 16 tyg. follow-up; liczba pacjentów: ALI 10=16 (7 pacjentów z ciężkim WR), ALI 30=16 (12 pacjentów z ciężkim WR).
- 12 badań nierandomizowanych:
    - 6 publikacji opisujących badania prowadzone zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną: 3 badania o dużych próbach (N > 500): FUGETTA (publikacja: Augustin 2016), TOCCATA (publikacja: Diepgen 2012), PASSION (publikacja: Thaçi 2016) oraz 3 badania o niewielkich próbach badanych (N < 100): Kubica 2011, Politiek 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 komparatorów, tj: badanie Granlund 1996 oceniające cyklosporynę, Oosterhaven 2017 oceniające azatioprynę i Tan 2015 oceniające acytretynę.

Ocena jakości badań włączonych do przeglądu:

- Badania randomizowane zostały ocenione pod względem oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z wytycznymi Cochrane. W większości, nieznane 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 wnioskodawcy. Jedynie w badaniach Bissonnette 2010 i Schmitt-Hoffmann 2011 ryzyko wystąpienia błędu selekcji związanego z losowym przydziałem do grup zostało ocenione na niskie (wg wnioskodawcy – niejasne), z uwagi na podaną w obu badaniach informację o przeprowadzeniu randomizacji; w badaniu Ruzicka 2004 ryzyko utraty oceniono na niejasne

(wg wnioskodawcy - niskie). Jedyne ryzyko ocenione na wysokie dotyczyło ryzyka błędu detekcji w badaniu Schmitt-Hoffmann 2011 i wynikało z braku zaślepienia oceny punktów końcowych;

- Badania nierandomizowanych 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.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich;
- RD – ang. *risk difference,* różnica ryzyka;
- RB – ang. *relative benefit,* korzyść względna;
- RR – ang, *relative risk,* ryzyko względne.

W celu oceny obserwacji zmian posłużono się skalą PGA (całościowa ocena przez lekarza ang. Physician Global Assessment) - Obserwacja zmian w postaci rumienia, złuszczania, nadmiernego rogowacenia, liszajowacenia, pęcherzy, obrzęków, pęknięć oraz ocena świądu i bólu. Oceniany jest stopień ciężkości choroby na podstawie procentowo zajętej powierzchni skóry (np. dłoni) przez zmiany. Ciężkie zmiany to ponad 30% zajętej powierzchni, natomiast brak zmian na skórze określa się całkowite ustąpienie.

Kwestionariusze oceniające wpływ na pracę:

- WLQ (ang. Work Limitations Questionnaire) – kwestionariusz oceniający: czas pracy, ocenę stanu fizycznego, ocenę stanu mentalnego oraz wydajność pracy. Niższy wynik (ważona suma punktacji) oznacza mniejsze ograniczenia w pracy z powodu objawów choroby.
- WPAI (ang. Work Productivity and Activity Impairment) – kwestionariusz oceniający: czas pracy utracony na skutek choroby, pogorszenie wykonywanej pracy na skutek choroby, ogólną produktywność pracy, pogorszenie codziennej aktywności z powodu choroby. Niższy wynik (procentowy) oznacza mniejszy wpływ choroby na ocenianie kategorie.

Kwestionariusze oceniające jakość życia:

- DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) - 10-elementowy kwestionariusz oceniający inwalidztwo i zaburzenia funkcjonowania związanego z chorobą skóry, w mniejszym stopniu również wynik emocjonalny choroby. Pytania oceniane są od 0 do 3 punktów, gdzie 0 to brak wpływu, zatem niższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
- EQ-5D oraz EQ-5D VAS – ocenia jakość życia chorych na podstawie kwestionariusza stanu zdrowia oraz skali oceny dolegliwości w pięciu wymiarach (zdolności do poruszania się, samoopieki, codziennych aktywności, bólu/dyskomfortu oraz niepokoju/depresji). Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia.
- 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).
- CES-D (The Center for Epidemiological Studies-Depression) – dotyczy oceny symptomów występujących w ostatnim tygodniu związanych z depresją. Ocenia takie aspekty jak apetyt, sen czy poczucie samotności. Skala przyznawanych punktów mieści się między 0 (brak lub bardzo rzadkie symptomy) do 3 (większość lub cały czas odczuwanie symptomów). W kwestionariuszu przyznawane są punkty od 0 do 60 gdzie wyższy wynik świadczy o większej ilości występowania objawów depresji.

Skuteczność

Badania randomizowane

W ramach analizy klinicznej wykonano metaanalizę wyników badań BACH i HANDEL, gdzie porównano grupę przyjmującą dawkę ALI 30 mg oraz PLC. Poniżej przedstawiono również wyniki dla poszczególnych badań, jeśli nie zostały włączone do metaanalizy lub w znacznym stopniu różniły się od tych z metaanalizy.

Zgodnie z wynikami stosowanie ALI w porównaniu do PLC, wiązało się z istotnie statystycznie:

- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania:
    - Całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian w 24 tygodniu leczenia:
        - o blisko 1,7 razy w przypadku ALI 10 w badaniu BACH – RB=1,66 (95% Cl: 1,18; 2,34); RD=0,11 (95% Cl: 0,04;0,18);
        - o blisko 2,8 razy w przypadku ALI 30 w metaanalizie badań BACH i HANDEL – RB=2,78 (95% Cl: 2,22; 3,48); RD=0,28 (95% Cl:0,23; 0,33);
        - o ponad 9,5 razy w przypadku ALI 30 w badaniu Bissonnette – RB=9,55 (95% Cl: 2,51; 36,27); RD= 0,71 (95% Cl: 0,55; 0,87)
          Dodatkowo w badaniu Bissonnette dla ALI 10 odnotowano RD=0,38 (95% Cl: 0,09; 0,66).
    - Całkowitego ustąpienia zmian:
        - o blisko 3,2 razy w przypadku ALI 10 w badaniu BACH – RB=3,19 (95% Cl: 1,37; 7,41);
        - o 5 razy w przypadku ALI 30 w metaanalizie badań BACH i HANDEL – RB=5,03 (95% Cl: 3,17; 7,97).
    - Prawie całkowitego ustąpienia zmian:
        - o ponad 1,9 w przypadku ALI 30 w metaanalizie badań BACH i HANDEL – RB=1,93 (95% Cl: 1,46; 2,55);
- niższym ryzykiem wystąpienia:
    - Umiarkowanej zmiany o 24% w przypadku ALI 30 w metaanalizie badań BACH i HANDEL – RR=0,76 (95% Cl: 0,61; 0,93);
    - Ciężkich zmian:
        - o 43% w przypadku ALI 10 w badaniu BACH – RR= 0,57 (95% Cl: 0,43; 0,75);
        - o 47% w przypadku ALI 30 w metaanalizie badań BACH i HANDEL – RR= 0,53 (95% Cl; 0,44; 0,63)

W ramach analizy punktu końcowego zmiany rozległości zmian chorobowych, metaanaliza badań BACH i HANDEL wykazała, że średnia rozległość była niższa o ponad 22% w grupie stosującej ALI w porównaniu do grupy stosującej PLC- MD=-22,29 (95% Cl: -28; -16,58).

W ramach analizy punktu końcowego prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy) w badaniu BACH wskazanego w kwestionariuszu WPAI odnotowano zmianę średniej tego parametru o 22 punkty na korzyść badanej interwencji – MD= -22,21 (95% Cl: -39,76; -4,66).

Różnic istotnych statystycznie między grupami otrzymującymi ALI i PLC, nie wykazano w ocenie:

- Całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian w badaniu Ruzicka 2004 i badaniu Bissonnette 2010 dla ALI 10;
- Prawie całkowitego ustąpienia zmian w badaniu BACH dla ALI 10;
- Łagodnych zmian w badaniu BACH i HANDEL oraz ich metaanalizie;

- Umiarkowanych zmian dla ALI 10 w badaniu BACH oraz dla ALI 30 w badaniu HANDEL
- Częstości nawrotów choroby w badaniach BACH i HANDEL oraz ich metaanalizie
- Wpływu na pracę w badaniu BACH, z wyjątkiem prezenteizmu.

Ocena stanu psychicznego pacjenta została przeprowadzona wg skali CES-D:

- W badaniu Bissonnette 2010 oraz Schmitt-Hoffman 2011 nie wykazano żadnych nieprawidłowości pod kątem oceny psychicznej w obu badanych grupach;
- W badaniu BACH niekorzystne zmiany wg CES-D (zdefiniowane jako spadek względem wartości początkowych o ≥ 4pkt 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.

Jakość życia była oceniana jedynie w badaniu HANDEL (na podstawie kwestionariusza Skindex-29). Stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję ilości punktów w kwestionariuszu względem wartości początkowych na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu do PLC w ocenie ogólnej (-33 vs -15) w każdym analizowanym obszarze: emocji (-22 vs -12), objawów choroby (-33 vs -15) oraz funkcjonowania (-17 vs -10).

Badania obserwacyjne

Wyniki związane ze zmianami skórnymi:

- W badaniach FUGETTA, PASSION, TOCCATA oraz Dirschka 2011, po leczeniu ALI odpowiedź kliniczna (definiowana jako całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian) wg PGA wystąpiła u 35-36% pacjentów w 12 tygodniu oraz u 47-57% pacjentów w 24 tygodniu leczenia. 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 badaniu Politiek 2016 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.

Wyniki związane z oceną jakości życia:

- W badaniu FUGETTA średnia redukcja wyniku DLQI w 24 tygodniu w porównaniu z wartościami początkowymi wyniosła -10,4 (SD: 8,04) dla ALI 30 i -10,8 (SD: 7,29) dla ALI 10;
- 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.

Wyniki związane ze zdolnością do pracy oraz zdrowiem psychicznym:

- W badaniu Dirischka 2010 wskazano, 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).
- 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.

Wyniki badań odnalezionych dla stosowania komparatorów:

- Acytrecyna (ACY)

  W badaniu Politiek 2016 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%). U 10 pacjentów (38,5%) odnotowano brak choroby w okresie od 1 miesiąca do ponad roku.

  Badanie 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.

- Cyklosporyna (CYK)

  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 (AZA)

  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.

Bezpieczeństwo

<u>Badania randomizowane</u>

W badaniu BACH i Bissonnette 2010 w grupie ALI 10 raportowano 1 zgon (w wyniku zawału mięśnia sercowego) oraz 1 działanie niepożądane (DN) prowadzące do zgonu, uznane za niezwiązane z leczeniem.

W badaniu HANDEL raportowano łącznie 5 zgonów, które również uznano za niezwiązane z leczeniem: 1 – w grupie ALI (samobójstwo) i 4 w grupie PLC (wypadek w domu, chłoniak nieziarniczy, śmierć naturalna, zabójstwo).

Dla porównania wnioskowanej interwencji z PLC, w metaanalizie badań BACH i HANDEL dla dawki ALI 30 odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia:

- o 1,3 razy, działań niepożądanych ogółem – RR=1,32 (95% CI: 1,19; 1,46)
- o 1,8 razy, działań niepożądanych ogółem związanych z leczeniem – RR=1,83 (95% CI: 1,54; 2,18)
- o ponad 2 razy działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia – RR=2,09 (95% CI: 1,34; 3,48);
- o blisko 3,5 razy, bólu głowy – RR=3,42 (95% CI: 2,44; 4,8);
- o ponad 5,5 razy, rumienia – RR=5,77 (95% CI: 2,10; 15,87);
- o blisko 4 razy, nudności – RR=3,93 (95% CI: 1,79; 8,61);
- o ponad 7,5 razy, zwiększony poziom trójglicerydów we krwi – RR=7,66 (95% CI: 2,00; 29,30);
- o blisko 8 razy, zaczerwienienie – RR=7,92 (95% CI: 2,56; 24,54).

W badaniu HANDEL odnotowano istotnie statystycznie wyższe o ponad 4 razy ryzyko wystąpienia szumów w uszach w grupie otrzymującej ALI 30, w porównaniu do grupy otrzymującej PLC– RR=4,36 (95% CI: 1,26; 15,15).

Dla grupy ALI 10 odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ALI w porównaniu do PLC dla oceny ciężkich działań niepożądanych w badaniu BACH – RD=0,03 (95% CI: 0,00; 0,05).

Różnice istotne statystycznie nie wystąpiły w ocenie zgonów, DN prowadzących do zgonu, ciężkich DN i ciężkich DN uznanych za związane z leczeniem oraz większości punktów końcowych dla grupy otrzymującej ALI 10.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: 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%).

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).

W badaniu Ruzicka 2004 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%).

Wyniki badania Schmitt-Hoffmann 2011 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 z badań obserwacyjnych, uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy, nie raportowano zgonów pacjentów.

Ze względu na obecność badań z dużymi populacjami pacjentów (FUGETTA, PASSION, TOCCATA, Dirschka 2011) odstąpiono od opisywania wyników z małych badań obserwacyjnych.

W badaniach 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 długoterminowym badaniu Morris 2015, po wprowadzeniu ALI do obrotu (w okresie 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 wiązane 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, zapalenia okrężnicy, niespecyficznego zapalenia jelit).

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

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Toctino do zdarzeń występujących bardzo często (≥ 1/10) należą: ból głowy oraz hipertrójglicerydemia i zmniejszone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, hipercholesterolemia. Natomiast, do zdarzeń występujących często (≥ 1/100, < 1/10): niedokrwistość, zwiększona zdolność wiązania żelaza, zmniejszona liczba monocytów, zwiększona liczba trombocytów, zmniejszone stężenie TSH i wolnej T4, depresja, zawroty głowy, zapalenie spojówek, suchość i podrażnienie oczu, szumy 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 środku 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.

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).

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 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 konieczna jest aktualizacja metod zapobiegania ciąży. Ocena EMA potwierdziła, że doustne retinoidy mogą zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i nie wolno ich stosować w czasie ciąży. Podjęto również decyzję o zawarciu ostrzeżeń o możliwości wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych (depresja, stany lękowe, zmiany nastroju) w drukach informacyjnych doustnych retinoidów.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wyników przedstawionych powyżej jest fakt, że dla wnioskowanej technologii odnaleziono jedynie badania porównujące ją z placebo, a nie z refundowanymi komparatorami. Badania przedstawione dla 3 komparatorów (acytretyna, azatiopryna, cyklosporyna) nie umożliwiały porównania pośredniego i stanowiły nierandomizowane badania odnoszące się do populacji chorych z ciężką CHE.

Ponadto na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- W randomizowanych badaniach Ruzicka 2004, Bissonnette 2010 i Schmitt-Hoffmann 2011 u części analizowanej populacji występował umiarkowany lub lekki stopień ciężkości choroby;
- W badaniach Ruzicka 2004, Gola 2013, Kwon 2016 stosowano terapię przez 12 tygodni, natomiast w ChPL produktu wskazano, że jeśli dzięki terapii nie osiągnięto zupełnego lub prawie zupełnego zaniknięcia zmian chorobowych w 12. tygodniu, możliwa jest kontynuacja leczenia do 24. tygodnia. Ponadto w badaniu Gola 2014 okres leczenia trwał od 12-20 tygodni, natomiast w badaniach Politiek 2016 i Urrutia 2016 najdłuższa terapia trwała odpowiednio około 94 tygodnie i 82 tygodnie;
- W niektórych badaniach obserwacyjnych populacja w nich uwzględniona nie była w pełni zgodna z wnioskowaną pod względem ciężkości choroby lub ciężkość nie była opisana;
- natomiast w badaniach BACH i HANDEL zastosowano jednocześnie tylko jeden z warunków;
- 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 Dirischka 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;

- Do badań randomizowanych i niektórych opisowych, kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wymagający leczenia/przeważającym atopowym zapaleniem skóry czy pacjenci z kontaktowym zapaleniem, natomiast program lekowy obejmuje powyższe wskazania w obrębie ICD-10, tj.: L20, L24, L25;
- Do badania PASSION włączano także pacjentów wcześniej leczonych ALI (17,7%);
- W badaniach nie uwzględniano działań niepożądanych raportowanych u wszystkich pacjentów;
- 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 okresom obserwacji). W badaniu TOCCATA oraz BACH także przeprowadzono analizę LOCF;

Dodatkowo na niepewność analizy klinicznej mają wpływ poniższe ograniczenia:

- Redukcja dawki alitretynoiny była niedozwolona w badaniach BACH, Ruzicka 2004 i Bissonnette 2010, co najprawdopodobniej nie odzwierciedla praktyki klinicznej pod względem częstości wycofywania chorych z badania ze względu na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz częstością nawrotów;
- Ocena wpływu na pracę w badaniu BACH została przeprowadzona jedynie na grupie pacjentów z USA i Kanady;
- Liczby chorych we włączonych badaniach, różniły się znacząco (od ponad 500 do 15 osób);
- Badanie Politiek 2016 było retrospektywną oceną zastosowania retinoidów w codziennej praktyce klinicznej. Badania nie zaprojektowano do porównania ALI z ACY, głównie 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę kosztów użyteczności. Jako podstawowy komparator dla alitretynoiny przyjęto leczenie miejscowe (SoC; odpowiednik placebo w badaniach RCT), a jako dodatkowe komparatory: acytretynę, azatioprynę, cyklosporynę, PUVA. Analizę wykonano w 10-letnim horyzoncie czasowym.

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.

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

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) wynosi odpowiednio:

- z perspektywy NFZ:
- Z perspektywy wspólnej:

Progowa cena zbytu netto wyliczona na podstawie współczynników ICUR wynosi:

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, wykonano dla ww. porównań analizę kosztów-konsekwencji.

Leczenie alitretynoiną związane z uzyskaniem lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w 10 letnim horyzoncie analizy dla jednego pacjenta kosztuje:

- (z RSS z perspektywy NFZ;
- (z RSS: z perspektywy wspólnej.

Leczenie acytretyną lub cyklosporyną (refundowane komparatorów zbliżonych populacjach do wnioskowanej) jednego pacjenta kosztuje odpowiednio: z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej, a także związane jest z uzyskaniem odpowiednio: QALY i QALY w 10 letnim horyzoncie analizy.

Leczenie PUVA (komparator częściowo refundowany) lub azatiopryną (komparator nierefundowany) jednego pacjenta kosztuje odpowiednio: z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej, a także związane jest z uzyskaniem odpowiednio: QALY w 10 letnim horyzoncie analizy.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ aspekty odnoszące się do analizy klinicznej, która stanowi podstawę analizy ekonomicznej, ale również:

- Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z dodatkowymi komparatorami, wykonanie analizy kosztów użyteczności nie znajduje uzasadnienia w przedstawionej analizie klinicznej;
- Założenia na potrzeby analizy kosztów-konsekwencji zostały przyjęte arbitralnie, gdyż brak jest wysokiej jakości danych dla komparatorów, tym samym również należy traktować je z ostrożnością;
- Model wnioskodawcy odbiega od praktyki klinicznej ponieważ zakłada, że gdy pacjent trafi do stanu oporności na leczenie, pozostaje w nim do końca horyzontu czasowego (przyjmuje emolienty i kortykosteroidy). W praktyce zostanie mu zaproponowana inna terapia;
- Model wnioskodawcy zakłada, że pacjent z nawrotem, po wcześniejszej odpowiedzi, może rozpocząć reterapię, jeżeli jest w stanie ciężkim lub umiarkowanym WR, natomiast zgodnie z zapisami programu lekowego

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej mają wpływ następujące fakty:

- 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 takich jak założenie, że wszystkie dodatkowe komparatory mają taką samą skuteczność) przedstawione wyniki z analizy ekonomicznej są wysoce niepewne;
- Brak danych długoterminowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych interwencji oraz ograniczenia danych wykorzystanych do oszacowania użyteczności stanów zdrowia.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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 wnioskowanym 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] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;
- cyklosporyny wynosi: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;
- PUVA wynosi: [redacted] z perspektywy wspólnej.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, analiza wpływu na budżet płatnika pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro") są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś"). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta. Z tego względu perspektywa pacjenta nie została uwzględniona w niniejszej analizie. Zgodnie z oszacowaniami w 1, 2 i 3 roku wnioskowaną technologię stosować będzie odpowiednio 490, 979 oraz 1466 pacjentów.

W ramach szacowania kosztów uwzględniono:

- koszty technologii medycznych;
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty oceny skuteczności leczenia.

Wyniki analizy wskazują, że wnioskowana interwencja spowoduje [redacted] wydatków o:

- bez uwzględnienia RSS:
  - w 1 roku – [redacted] w 2 roku – [redacted] w 3 roku – [redacted].
- uwzględniając RSS:
  - w 1 roku – [redacted] w 2 roku – [redacted] w 3 roku – [redacted]

Analiza wrażliwości

Koszt całkowity uwzględniający docelowe udziały w rynku w scenariuszu nowym w 3 roku z perspektywy NFZ:

- nie uwzględniając RSS:
  - minimalny [redacted];
  - maksymalny [redacted].
- uwzględniając RSS:
  - minimalny (40%) – [redacted];
  - maksymalny (80%) – [redacted].

[redacted]

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy wpływają:

- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaniem leku Toctino lub komparatorów.

Na niepewność wyników analizy wpływają:

- Brak polskich danych epidemiologicznych dotyczącej wnioskowanej populacji. Liczebność została oszacowana na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego oraz brytyjskich wskaźników epidemiologicznych, które mogą być inne dla populacji polskiej. Dodatkowo dane literaturowe wykorzystane do oszacowań liczebności populacji docelowej, dotyczyły szerszej populacji chorych niż populacja docelowa programu lekowego.
- 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na niepewność dotycząca zarówno skuteczności jak i wielkości populacji docelowej, za zasadne wydaje się aby wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, który to pozwalałby zmniejszyć niepewność przedstawionych wyników np. poprzez mechanizmy oparte o *capping* bądź też oparte o uzyskane wyniki.

Uwagi do zapisów programu lekowego

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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

[redacted]

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 wytycznych klinicznych, w których odniesiono się do analizowanych wskazań:

- PTA i PTD Polska 2015 – Polskie Towarzystwo Alergologiczne i Polskie Towarzystwo Dermatologiczne;
- ESCD Europa 2014 – European Society of Contact Dermatitis;
- BAD Wielka Brytania 2017 – British Association of Dermatologists';
- DCDG Dania 2011 – Danish Contact Dermatitis Group;
- AAD USA 2013 – American Acaddemy of Dermatology;
- JDA Japonia 2009 – Japanese Dermatological Association;
- KGE 2010, Grupa ekspercka Kanada;
- NGE 2009, Komisja ekspercka Niemcy;
- UKGE 2009, Grupa ekspercka Wielka Brytania;

W 6 z wytycznych wskazano na 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.

Polskie wytyczne nie wymieniają alitretynoiny, jako technologię możliwą do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. W wytycznych krajów europejskich oraz wytycznych kanadyjskich po niepowodzeniu mGKS w przewlekłym wyprysku rąk w zależności od ciężkości i typu, jako jedną z wielu możliwych do zastosowania technologii zaleca się zastosowanie alitretynoiny.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do zastosowania wnioskowanej technologii:

- NICE 2009 - National Institute for Health and Care Excellence;
- SMC 2009 - Scottish Medicines Consortium;
- CADTH 2011 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- HAS 2016, 2014, 2009 - Haute Autorité de Santé;
- CVZ 2012, 2010 - College voor Zorgverzekeringen.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 2 z ograniczeniem (HAS oraz CADTH), 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. Uzależniono ją także od obniżenia ceny i przepisywania jej przez dermatologów.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.04.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.1703.2017.16.IS oraz PLR.4600.1704.2017.16.IS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Toctino (alitretynoina), kapsułki miękkie, 30 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821891 oraz Toctino (alitretynoina), kapsułki miękkie, 10 mg, 30 kaps., EAN: 5909990821860 w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiego przewlekłego wyprysku rąk, opornego na leczenie silnymi kortykosteroidami do stosowania miejscowego (ICD-10 L20, L23, L24, L25, L30)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku w sprawie oceny 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)"

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku w sprawie oceny 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)"

2. Raport nr OT.4331.11.2018 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.