



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0358

Warszawa, kwiecień 2012

Ustawa refundacyjna – z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 95)

UVA - ang. ultraviolet A - promieniowanie ultrafioletowe o długości fali 320-400 nm

UVB - ang. ultraviolet B - promieniowanie ultrafioletowe o długości fali 290-320 nm

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli,	13
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	14
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1. Interwencje	16
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	16
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	17
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	17
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	18
2.3.2. Komparatory	18
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	20
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję 21	
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	21
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	22
3. Opinie ekspertów	24
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	26
4.1. Rekomendacje kliniczne	26
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
5. Finansowanie ze środków publicznych	29
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	29
6. Wskazanie dowodów naukowych	33
6.1. Analiza kliniczna	33
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	33
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	33
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	33
6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych	37
6.1.5. Wyniki analizy klinicznej	37
6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	37

6.1.5.1.1.	Informacje z raportu	37
6.1.5.1.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	42
6.1.5.1.3.	Inne odnalezione informacje.....	42
6.1.5.2.	Bezpieczeństwo	42
6.1.5.2.1.	Informacje z raportu	42
6.1.5.2.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	46
6.1.5.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	46
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	50
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	50
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	52
6.2.3.	Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	54
6.2.4.	Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	54
6.2.5.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	54
6.2.5.1.	Informacje z raportu	56
6.2.5.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	56
6.2.5.3.	Inne odnalezione informacje.....	56
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	56
6.3.1.	Metodologia oceny	57
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	59
6.3.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	60
6.3.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	60
6.3.4.1.	Informacje z raportu	60
6.3.4.2.	Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM	60
6.3.4.3.	Informacje z innych źródeł	60
6.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	61
7.	Podsumowanie.....	62
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	62
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	62
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	63
8.	Piśmiennictwo	69
9.	Załączniki	70

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2010-04-02

znak: MZ-PLE-460-8365-233/GB/10

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)

Brak terminu ustawowego

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

*Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

*Uwaga analityka: w związku z wejściem w życie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn.zm.), która reguluje zasady warunki i tryb podejmowania decyzji administracyjnych o objęciu refundacją; zasady finansowania; kryteria tworzenia poziomów odpłatności i grup limitowych oraz zasady ustalania cen leków oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych – powyższy formularz jest nieaktualny. W chwili tworzenia powyższego raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej procedura oraz powyższy formularz były w fazie dostosowania.

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

-
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
 - zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Pismo MZ z dnia 29 marca 2010 r. (pismo zlecające ocenę)

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy, do pisma MZ brak dołączonego wniosku

Wnioskowana technologia medyczna:

Neotigason® (acitretinum)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Actavis Polska Sp z o.o. ul. Marynarska 15 Warszawa

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Poniższa tabela zawiera zestawienie wszystkich substancji czynnych które mogą być rozważane jako potencjalne komparatory względem technologii wnioskowanej:

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać farmaceutyczna, dawka	Podmiot Odpowiedzialny
Ciclosporinum	Cyclaid	kapsułki miękkie 25 mg, 50 mg, 100mg	Apotex Europe B.V.
	Equoral	kapsułki elastyczne (żelatynowe) 25mg, 50mg, 100mg Roztwór doustny 100 mg/ml	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
	Sandimmun	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 50 mg/ml	Novartis Pharma GmbH
	Sandimmun Neoral	kapsułki elastyczne 10 mg, 25mg, 50 mg, 100mg roztwór doustny 100 mg/ml	
Methotrexatum	Ebetrexat	roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 10 mg/ml; 20 mg/ml	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
	Metex	roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 50 mg/ml	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
	Methotrexat-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg/ml; roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml; tabletki 2,5 mg, 5mg, 10mg.	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
	Metoject	roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
	Trexan	tabletki 10 mg	Orion Corporation
Methoxsalenum – jako uzupełnienie fototerapii	Oxsoralen	kapsułki miękkie 10 mg	G.L. Pharma GmbH

Źródło: **OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej**

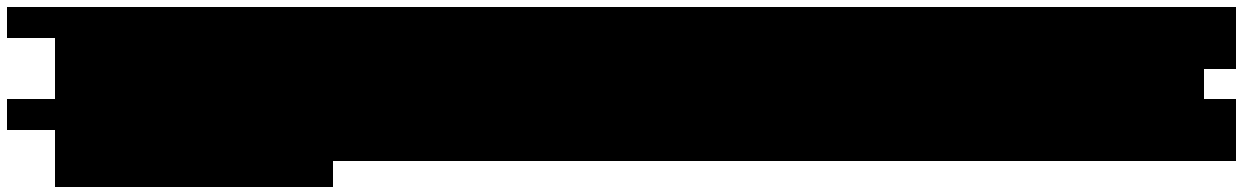
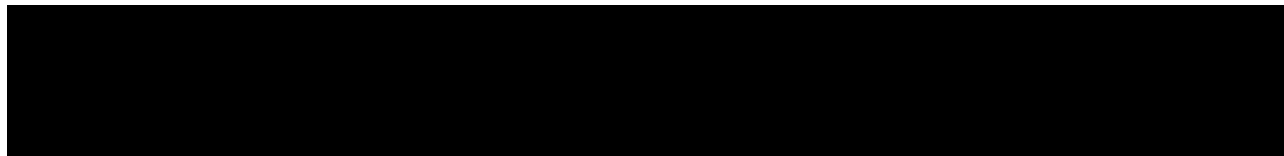
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012. **Produkty lecznicze ujęte w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. zostały podkreślone i pogrubione.**

Uwaga analityka: w aktualnym obwieszczeniu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, odnaleziono inny produkt leczniczy w skład którego wchodzi acytertyna. Jest to produkt leczniczy Acitren (acitertinum), postać kapsułki twarde 10 mg i 25 mg podmiot odpowiedzialny Sun-Farm Sp. z o.o. Produkt ten nie jest umieszczony w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012.

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: przygotowanie rekomendacji w sprawie usunięcia albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum) – pismo znak: MZ-PL-460-8365-233/GB/10 z dnia 29 marca 2010 r. (data wpływu pisma do AOTM 02 kwietnia 2010 r.)

Tryb zlecenia: art. 31 efn ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.



Źródło: AW-1 - AW-6

2.1. Problem zdrowotny

Uwaga analityka: zlecenie MZ dotyczy dwóch problemów zdrowotnych tj. leczenie łuszczycy oraz leczenia ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry, które zostaną oddzielnie przedstawione poniżej

ICD-10:

- L40.0 Łuszczycyca pospolita.
- L40.1 Łuszczycyca krostkowa uogólniona
- L40.2 Zapalenie ciągle krostkowe kończyn [*acrodermatitis continua*]
- L40.3 Łuszczycyca krostkowa dłoni i podeszw
- L40.4 Łuszczycyca grudkowa
- L40.5+ Łuszczycyca stawowa (M07.0-M07.3, M09.0)
- L40.8 Inna łuszczycyca
- L40.9 Nieokreślona łuszczycyca [1]

Wskazanie łuszczycyca

Łuszczycyca jest jednym z częstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% populacji w Polsce, Europie i USA), o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczejającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia śladu. W patogenezie choroby, oprócz nie do końca wyjaśnionej skłonności genetycznej, rolę grają procesy immunologiczne i autoimmunologiczne powodujące aktywację limfocytów T z udziałem wielu prozapalnych cytokin. Wynikiem złośliwego współdziałania superantygenów, nieznanego autoantygeny znajdującego się w warstwie rogowej skóry, pobudzenia limfocytów T i obecności autoreaktywnych limfocytów T, które utrzymują zjawiska autoimmunizacyjne, jest proliferacja naskórka, stanowiąca istotę procesu chorobowego w łuszczycy. W patogenezie łuszczycyca pewną rolę odgrywa układ nerwowy.

Na podstawie badań genetycznych wyróżnia się 2 typy łuszczycyca typ I i II.

- Typ I- jest związany z dziedziczeniem autosomalnym dominującym o 60% penetracji genu. Rozpoczyna się zwykle w młodym wieku przed 40 rokiem życia. Charakteryzuje się rozległym często wysiewnymi zmianami, nie stwierdza się łuszczycyca krostkowej.
- Typ II- zaczyna się między 50-70 rokiem życia

Wg podziału klinicznego wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycyca: wysiękowa, krostkowa (von Zumbusch), krostkowa dłoni i stóp, uogólniona (nieraz o bardzo ciężkim przebiegu), stawowa (łuszczycyca zapalenie stawów)[1]

Epidemiologia łuszczycyca: Łuszczycyca najczęściej występuje wśród rasy białej, a najrzadziej u rasy czarnej. Najczęstsze występowanie notuje się w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji), umiarkowane natomiast w

Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2-3% populacji).Eksperci szacują populację następująco: zachorowalność określana na 2-4%; częstość postaci umiarkowanej i ciężkiej (chorobowość) to ok. 25–30% pacjentów z łuszczycą; rozpowszechnienie 1,5-3% ogółu populacji rasy kaukaskiej, ok. 30% chorych ma postać umiarkowaną lub ciężką schorzenia [2].

Rozpoznanie łuszczycy: opiera się na stwierdzeniu wykwitów grudkowych i ognisk wyznaczonej odgraniczonych, szerzących się odśrodkowo, pokrytych obfitymi srebrzystymi łuskami i ustępujących bez pozostawienia blizn; często symetrycznym rozmieszczenie zmian, typowym zajmowaniu okolic łokci i kolan, owłosionej skóry głowy; przewlekłym i nawrotowym przebiegu; dobrym stanie ogólnym [2]

Leczenie łuszczycy: Terapia łuszczycy nie powoduje wyleczenia choroby, a jedynie doprowadza do remisji zmian. Jest kontynuowana z przerwami do końca życia chorego. Leczenie przebiega w kilku etapach. W pierwszym etapie stosowane są leki złuszczające powodujące usunięcie łuski, kolejno są wprowadzane leki redukujące stan zapalny naskórka i proliferację. Kolejno stosowane są dziegcie (pochodne węgla kamiennego postaci maści i past), antralina (cignolina), kortykosteroidy (maści i pasty), pochodne witaminy D₃ oraz retinoidy. Następnym etapem jest leczenie ogólne, stosowane kiedy leczenie miejscowe nie przynosi efektów. Najczęściej stosowane są fototerapia (UVA i UVB), fotochemio terapia (PUVA-bath), metotreskat, cyklosporyna A, retinoidy oraz acytertyna.

W związku z poznaniem immunogenetycznej patogenezы łuszczycy znaczącą rolę odgrywają leki biologiczne wyprodukowane z zastosowaniem technik molekularnych. Działają one selektywnie na poszczególne komponenty reakcji immunologicznych prowadzących do powstania zmian łuszczycowych są to m.in. inhibitory TNF; blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne.[2,3]

Ocena stopnia nasilenia choroby

Skala oceny nasilenia łuszczycy PASI

Skala PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) jest standardową skalą służącą do oceny ciężkości stanu klinicznego łuszczycy, która była opracowana w 1978 roku. PASI jest miarą szacunkową, która łączy ocenę nasilenia trzech objawów skórnych występujących w przebiegu łuszczycy i oszacowanie powierzchni skóry chorobowo zmienionej. Objawy skórne: rumień, naciek i złuszczenie oceniane są na skali 5-stopniowej odzwierciedlającej stopień ich nasilenia od: 0 do 4 (stopniowanie rosnące). Oceniane są oddzielnie głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne. Do każdej z wymienionych części ciała szacuje się odsetek powierzchni skóry chorobowo zmienionej i przelicza na skalę 7-punktową (od 0 do 6).

Punkty	0	1	2	3	4	5	6
Rumień, naciek, złuszczenie	brak	Lekki	Średni	nasilony	Bardzo nasilony		
powierzchnia	0	<10%	≥ 10 < 30%	≥ 30 < 50%	≥ 50 < 70%	≥ 70 < 90%	≥ 90%

Po dokonaniu ocen punktowych, oblicza się wskaźniki liczbowe (W) oddzielnie dla każdej z części ciała wg $W=(R+N+Z)*P$

W -wskaźnik uzyskany dla danej części ciała,

R -liczba punktów za rumień,

N - liczba punktów za naciek,

Z -liczba punktów za złuszczenie,

P - liczba punktów za powierzchnię skóry chorobowo zmienionej.

Ostatecznym wynikiem Skalą Oceny Nasilenia Łuszczycy jest pojedynczy wskaźnik liczbowy, określany jako wskaźnik PASI, łączący punkty uzyskane za objawy i za powierzchnię skóry chorobowo zmienionej dla każdej części ciała

Wskaźnik ten oblicza się według formuły: $PASI=(0,1*WG)+(0,3*WT)+(0,2*WKG)+(0,4*WKD)$, gdzie:

WG -wskaźnik głowy, WT --wskaźnik tułowia, WKG - wskaźnik kończyn górnych, WKD -wskaźnik kończyn dolnych.

Minimalna wartość wskaźnika PASI możliwa do uzyskania wynosi 0 i oznacza całkowity brak zmian łuszczycowych, a maksymalna 72 [4,5]

Skala oceny nasilenia objawów w łuszczycy PSI

Jest to skala służąca objawów do oceny ciężkości stanu klinicznego łuszczycy. Dotyczy ocen trzech objawów skórnych: rumień, naciek, złuszczenie. Każdy z objawów jest oceniany w pięciostopniowej skali. Ocena jest przeprowadzona rosnąco na podstawie stopnia nasilenia każdego z objawów (0 do 4) [4]

Wskazanie: Ciężkie zaburzenia rogowacenia

Klasyfikacja chorób związanych z nadmiernym rogowaceniem skóry jest nie jednolita. Do tej grupy chorób należą: rogowiec dłoni i stóp, rybia łuska zwykła, rybia łuska wrodzona, rybia łuska lamelarna. [2].

Autorzy przeglądu systematycznego zdecydowali oprzeć się na klasyfikacji z publikacji Hunter 2003 ograniczając populację docelową tylko do schorzeń o ciężkim przebiegu w leczeniu których stosuje się retinoidy doustne.

W ramach zaburzeń rogowacenia wyodrębniono następujące choroby

1. rybie łuski - uogólnione nadmierne rogowacenie z tworzeniem się hiperkeratocyticznych nawarstwień i dachówkowo ułożonych łusek
 - m.in.: [rybia łuska zwykła o dziedziczeniu autosomalnym dominującym (łac. *ichthyosis vulgaris*); rybia łuska zwykła o dziedziczeniu recesywnym związanym z płcią (ang. *X-linked recessive ichthyosis*); zespół dziecka kolodionowego (ang. *collodion baby*); rybia łuska lamelarna (ang. *lamellar ichthyosis*); nadmierne rogowacenie epidermolityczne (łac. *hyperkeratosis epidermolytica*); rybia łuska nabyta (ang. *acquired ichthyosis*);
2. inne zaburzenia rogowacenia:
 - m.in. choroba Dariera; rogowiec dłoni i stóp (łac. *keratoderma palmare et plantare*) - niejednorodna grupa rzadkich genetycznych zespołów, których wspólną cechą są woskowożółte nawarstwione masy rogowe w obrębie dłoni i stóp;
3. inne niż łuszczycza zaburzenia grudkowo-złuszczające:
 - liszaj płaski (ang. *lichen planus*); łupież czerwony mieszkowy (ang. *pityriasis rubra pilaris*) --- choroba, która cechuje się występowaniem rumieniowo-złuszczających zmian skórnych, często erytrodermicznych, z rezerwami skóry nie zmienionej oraz charakterystyczną dla tej choroby hiperkeratozą przymieszkową; ziarniniak grzybiasty (łac. *mycosis fungoides*) - chłoniak typu T o bardzo przewlekłym przebiegu, z występującymi na skórze zmianami rumieniowymi, naciekowymi oraz guzowatymi, w późniejszym okresie zmiany mogą dotyczyć również węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. [4]

Epidemiologia ciężkich zaburzeń rogowacenia

Brak szczegółowych danych na temat częstotliwości występowania w Polsce zaburzeń rogowacenia skóry, poniżej przedstawiono dane dla innych krajów lub dane ogólne

- Rybia łuska zwykła – częstość na świecie od 1:300 do 1:1000, a rybia łuska X-chromosomalna 1:6000. Pozostałe typy łuski rybiej występują z niższą częstotliwością 1:50 000
- Choroba Dariera – występuje u 4 osób na 1 milion w ciągu 10 lat
- Rogowiec dłoni i stóp (rozlany, ograniczony) - występuje 1:200 - 1:400 000 osób w zależności od grupy etnicznej
- Liszaj płaski - od 0,1-2,2% populacji ogólnej na świecie
- Łupież czerwony mieszkowy - występuje u rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi. Częstość występowania w Wielkiej Brytanii wynosi 1:5000
- ziarniniak grzybiasty – występowania w USA 0,29:100 000 w ciągu roku

Rozpoznanie ciężkich zaburzeń rogowacenia:

Następuje w oparciu charakterystycznych dla danego typu obraz kliniczny, wynik badania histopatologicznego. W niektórych przypadkach ocenia się rodzinne występowania podobnych przypadków.

Leczenie ciężkich zaburzeń rogowacenia: Jest zwykle objawowe i trwa przez całe życie chorego

- Leczenie uogólnionych genodermatoz typu rybiej łuski –leczenie wyłącznie objawowe. Ogólnie stosuje się retinoidy aromatyczne które muszą być podawane przez wiele miesięcy dla osiągnięcia poprawy klinicznej a następnie w dawkach podtrzymujących (3-2-1 tygodniowo) praktycznie w ciągu całego życia, gdyż odstawienie powoduje nawrót. W związku z licznymi objawami ubocznymi należy podawać lek z okresowymi przerwami ze stałą kontrolą stężenia lipidów i układu kostnego. Miejscowo stosuje się kąpiele z dodatkiem sody (3%) lub soli kuchenne (3%) maści salicylowe (5%) lub z dodatkiem mocznika (10%) w postaci pęcherzowej –kremy i aerozole steroidowe.
- choroba Dariera aromatyczne retinoidy (acitretyna) powodują na ogół poprawę a nawet całkowite ustąpienie zmian jednak po zaprzestaniu leczenia dochodzi do nawrotu. Należy chronić miejscowo zmienioną skórę przez światłem słonecznym.
- liszaj płaski stosuje się terapie ogólne (kortykosteroidy, metotreksat, cyklosporynę, sulfony, erytromycynę, retinoidy) oraz leczenie miejscowe przy zastosowaniu maści i kremów (steroidy, takrolimus), wstrzyknięć (triamcinolon), opatrunków (fluocinolon, betametazon, flumetazon). Tretinoina jest stosowana w przypadku zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Istnieją pojedyncze doniesienia o korzystnych wynikach stosowania izotretinoiny (0,3-0,5mg/kg m.c.) oraz cimetydyny.
- łupież czerwony mieszkowy leczony jest za pomocą retinoidów oraz dużych dawek witaminy A. [2]

Piśmiennictwo:

1. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 na postawie http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70
2. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa 2008.
3. Reich A, Szepietowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. Dermatologia Kliniczna 2011,13 (2)57-68.
5. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). Jacek Szepietowski i wsp. Przegl. Dermatol 2010, 97, 1–13

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	<p>Niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita lub częściowa; przewlekłe ciernienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwale lub przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej, przewlekłe ciernienie lub przewlekła choroba; obniżenie jakości życia (trwale albo przejściowe) w mechanizmie innymi niż podany powyżej</p> <p>Uzasadnienie: Łuszczycą jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, która powoduje znaczące obniżenie jakości życia. Biorąc pod uwagę częstą obecność zmian na skórze odsłoniętej (twarz, dłonie), łuszczycą u większości pacjentów powoduje znacznego stopnia stygmatyzację; częściej stwierdza się także zaburzenia lękowe czy depresyjne oraz uzależnienia, zwłaszcza od alkoholu. Chorzy z tą jednostką chorobową często unikają basenów, salonów fryzjerskich czy uprawiania sportu, co przyczynia się do dalszej alienacji społecznej tej grupy chorych. W ostatnim okresie podkreśla się także związek łuszczycy z chorobami układu krążenia i zespołem polimetabolicznym. Chorzy na łuszczycę, zwłaszcza o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, żyją średnio o około kilka lat krócej niż ogólna populacja. Przypuszcza się, że skuteczne leczenie przeciwłuszczycowe może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a tym samym przyczynić się do wydłużenia oczekiwanej długości życia</p> <p>Piśmiennictwo autorów polskich (polska populacja chorych na łuszczycę)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Pacan P., Szepietowski J., Kiejna A.: Stressful life events and depression in patients suffering from psoriasis vulgaris. Dermatol Psychosom 2003,4:142-145 2.Reich A., Szepietowski J., Wiśnicka B., Pacan P.: Does stress influence itching in psoriatic patients? Dermatol Psychosom 2003;4:151-155 3.Zamirska A., Reich A., Berny-Moreno J., Salomon J., Szepietowski J.: Vulvar pruritus and burning sensation in women with psoriasis. Acta Derm-Venereol 2008,88:132-135 4.Szepietowski J., Reich A., Wiśnicka B.: Pruritus and psoriasis. Br J Dermatol 2004,209:344-345. 5.Hrehorów E., Reich A., Szepietowski J.: Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świądu, stresu i objawów depresyjnych. Dermatol Klin 2007;9:19-23
[REDACTED]	<p>Badania ostatnich lat jednoznacznie udokumentowały, że łuszczycą występuje często łącznie z zespołem metabolicznym (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość). Chorzy na łuszczycę umierają przedwcześnie, mają zwiększone ryzyko rozwoju choroby wieńcowej czy wystąpienia udaru mózgu. Trwale inwalidztwo jest częste przy współistnieniu zajęcia stawów.</p> <p>Liczne badania przemawiają, że chorzy na łuszczycę często są niezdolni do pracy zawodowej, absencja chorobowa jest wysoka.</p> <p>Bez wątpienia łuszczycą upośledza istotnie jakość życia chorych wpływając negatywnie na wszystkie domeny: fizyczną, psychiczną i funkcjonowanie w społeczeństwie. Ponadto chorzy na łuszczycę rozwijają objawy depresyjne (około 17% w badaniach własnych), reakcje lękowe oraz łuszczycą stanowi więcej niż znaczący stres psychiczny, który to z kolei indukuje powstawanie nowych zmian łuszczycowych. Chorzy na łuszczycę mają zwiększone poczucie stygmatyzacji czyli poczucie odrzucenia społecznego. Łuszczycy towarzyszy w 80% świąd skóry powodujący znaczne cierpienie</p>

	<p>chorych.</p> <p>Piśmiennictwo autorów polskich (polska populacja chorych na łuszczycę)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Pacan P., Szepietowski J., Kiejna A.: Stressful life events and depression in patients suffering from psoriasis vulgaris. Dermatol Psychosom 2003;4:142-145 2.Reich A., Szepietowski J., Wiśnicka B., Pacan P.: Does stress influence itching in psoriatic patients? Dermatol Psychosom 2003;4:151-155 3.Zamirska A., Reich A., Berny-Moreno J., Salomon J., Szepietowski J.: Vulvar pruritus and burning sensation in women with psoriasis. Acta Derm-Venereol 2008;88:132-135 4.Szepietowski J., Reich A., Wiśnicka B.: Pruritus and psoriasis. Br J Dermatol 2004;209:344-345 5.Markuszewski L., Bissinger A., Janusz I., Narbutt J., Sypa-Jędrzejowska A., Zalewska A.: Heart rate and arrhythmia in patients with psoriasis vulgaris. Arch Med Res 2007;38:64-69 6.Zalewska A., Miniszewska J., Chodkiewicz J., Narbutt J.: Acceptance of chronic illness in psoriasis vulgaris patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:235-242 7.Hrehorów E., Reich A., Szepietowski J.: Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świada, stresu i objawów depresyjnych. Dermatol Klin 2007;9:19-23
--	---

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Neotigason®

Właściwości farmakodynamiczne Acytretyna, substancja czynna preparatu Neotigason, jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego. Badania kliniczne potwierdziły, że acytretyna w przypadku stosowania w łuszczycy i zaburzeniach rogowacenia skóry doprowadza do normalizacji procesów różnicowania i rogowacenia komórek skóry. Neotigason działa wyłącznie objawowo. Mechanizm działania acytretyny jak dotąd jest niejasny. Acytretyna jest czynnym metabolitem etretynatu.

Obecnie substancja czynna acytretyna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Finansowanie na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r.

Uwaga analityka: szczegółowe informacje dotyczące stanu finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jak i komparatorów przedstawiono w punkcie 5.1 Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Źródło: AW-7

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli,

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	<p>Opieka długoterminowa</p> <p>Uzasadnienie: Łuszczycy jest przewlekłą i nawrotową chorobą skóry. Dostępne terapie nie prowadzą do wyleczenia lecz do remisji choroby, w związku z tym leczenie musi być prowadzone, z okresowymi przerwami, do końca życia chorego.</p>
[REDACTED]	<p>Opieka długoterminowa</p> <p>Uzasadnienie: Łuszczycy jest przewlekłą i nawrotową chorobą skóry. Dostępne terapie nie prowadzą do wyleczenia lecz do remisji choroby, w związku z tym leczenie musi być prowadzone, z okresowymi przerwami, do końca życia chorego.</p>

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Łuszczycyca

Ciclosporinum

ATC L04AD01 leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce produkty lecznicze zawierające cyklosporynę: Equoral, Cyclaid, Sandimmun, Sandimmun Neoral.

Finansowane ze środków publicznych¹: Equoral oraz Sandimmun Neoral

Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Equoral:

Przeszczepianie (...)

Wskazania pozatransplantacyjne

- Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka - Czynne, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane.
- Zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki.
- Zespół nerczycowy - Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.
- Produkt leczniczy EQUORAL może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na wycofanie steroidów z leczenia.
- Reumatoidalne zapalenie stawów - Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.
- Łuszczycyca - Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane.
- Atopowe zapalenie skóry - Produkt leczniczy EQUORAL jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

Dawkowanie uwagi ogólne i zalecenia praktyczne: Podany zakres dawek ma służyć tylko jako ogólna wytyczna. Wymaga się rutynowego monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi, np. stosując do oznaczania cyklosporyny metodę radioimmunologiczną z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Otrzymane wyniki służą do określenia rzeczywistej dawki, koniecznej do osiągnięcia wymaganych stężeń docelowych u poszczególnych pacjentów.

Łuszczycyca Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być dobrana indywidualnie. W celu *wywołania remisji* zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, stosując dawki nie większe niż 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli stosując dawkę 5 mg/kg mc. na dobę nie można osiągnąć w ciągu 6 tygodni wystarczającej skuteczności, lub jeżeli dawka skuteczna nie może być uważana za dawkę bezpieczną.

Źródło: http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_25_50_100_kapsulki.pdf

Metotreksat

ATC: L04AX03 inne leki immunosupresyjne

Organiczny związek chemiczny, lek cytostatyczny należący do antagonistów kwasu foliowego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce produkty lecznicze zawierające metotreksat: Ebetrexat, Metex, Methotrexat, Methotrexat-ebewe, MetoJect, Trexan

Finansowane ze środków publicznych²: Methotrexat-Ebewe, Trexan

Formy farmaceutyczne: tabletki, roztwór do wstrzykiwań oraz roztwór do sporządzania roztworu do iniekcji

Wskazania do stosowania na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Trexan

- czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów
- ciężkie postaci łuszczycy zwykłej zwłaszcza postać plackowata których konwencjonalne leczenie takie jak fototerapia, fototerapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów

Dawkowanie i sposób podawania

Łuszczycyca - przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest podanie choremu dawki próbnej 2,5 mg do 5,0 mg, w celu wykluczenia niespodziewanych objawów toksyczności. Leczenie może zostać rozpoczęte, jeżeli wyniki badań

¹ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

² OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

diagnostycznych wykonanych po tygodniu będą prawidłowe. Zwyczajowo stosuje się dawkę 7,5 mg do 15 mg raz na tydzień. Planowana dawka tygodniowa może zostać podana w ciągu 24 godzin w 3 dawkach podzielonych. W razie potrzeby całkowita dawka może zostać zwiększona do 25 mg. Dawkę tę należy następnie w jak największym stopniu zmniejszyć, w zależności od reakcji terapeutycznej, którą u większości chorych uzyskuje się w czasie 4 do 8 tygodni

Źródło: http://leki.urpl.gov.pl/files/TREXAN_10.pdf

Metotreksat jest także finansowany w ramach umowy leczenia szpitalne chemioterapia w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia (Rozporządzenie Ministra Zdrowia) z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia) z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U.09.139.1142 z późn. zm.)

Uwaga analityka: mimo wskazania metotreksatu jako komparatora (informacje z wytycznych klinicznych, wcześniejszych rekomendacji AOTM) w leczenie ciężkich zaburzeń łuszczycy autorzy analizy nie odnaleźli badań z tym komparatorem spełniających kryteria włączenia.

Fototerapia i fotochemioterapia

Korzystny wpływ promieniowania UV obserwuje się w wielu dermatozach o różnym patomechanizmie. Mechanizm działania UV jest złożony i nie do końca poznany, jednak sprowadza się do:

1. hamowania nadmiernej proliferacji komórek,
2. immunosupresji/immunomodulacji oraz
3. stymulacji enzymów proteolitycznych.

Obecnie wykorzystywane są zakresy promieniowania:

- Szerokopasmowy UVB (280-320 nm) (ang. broad band UVB, BB-UVB)
- Selektywna fototerapia UVB z kilkoma szczytami (305 i 325 nm) (SUP)
- Wąskopasmowy UVB (311nm) (ang. narrow band UVB, NB-UVB)
- UVA (320-400 nm)+ psoralen lub metoksalen
- UVA1(340-400 nm)

Fototerapia może być stosowana jako monoterapia lub jako terapia skojarzona, aby zwiększyć skuteczność leczenia, skrócić czas leczenia i zmniejszyć ryzyko objawów ubocznych każdego z leków stosowanych w terapii.



Finansowanie ze środków publicznych: umowa ambulatoryjna opieki specjalistycznej grupa (JGP) kod grupy Z04 Świadczenia zabiegowe - grupa 4, ICD-9 99.821 świadczenie Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry.

Źródło: Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4669>

Zaburzenia rogowacenia skóry

Informacje pochodzą ze z wytycznych klinicznych dotyczących stosowania acytretyny, gdyż autorzy analiz nie odnaleźli wiarygodnych wytycznych polskich dotyczących zastosowania acytretyny w leczeniu zaburzeń rogowacenia skóry. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason wskazuje, iż acytretyna stosowana jest w leczeniu zaburzeń rogowacenia gdy nie skutkują inne metody leczenia. W ww. analizie nie wskazano aktywnego komparatora z którym możliwe byłoby porównanie acytretyny. Acytretyna została porównana z brakiem leczenia ogólnego.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ekspert	Stanowisko
	Umiarkowane i ciężkie postaci łuszczycy: uogólniona lub miejscowa łuszczycy krostkowa, erytrodermia łuszczycowa, łuszczycy plackowata, łuszczycy dziecięca; chorobowość: ok. 500.000, zapadalność: ok. 6000/rok (oszacowanie własne) Zaburzenia rogowacenia skóry: wszystkie postaci rybiej łuski wrodzonej, wrodzone rogowce dłoni i stóp o ciężkim przebiegu, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera: chorobowość: ok. 38.000, zapadalność: ok. 500/rok (oszacowanie własne) Trądzik odwrócony, postać ogniskowa tocznia rumieniowatego (DLE), liszaj płaski, liszaj twardzinowy i zanikowy (wskazania niezarejestrowane).
	Ciężkie postaci łuszczycy, takie jak łuszczycy erytrodermiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczycy krostkowa. Łuszczycy plackowata. Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się

	<p>innym metodom leczenia, takie jak wrodzona rybia łuska, łupież czerwonon mieszkowy, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia. Trądzik odwrócony.</p> <p>Łuszczycyca jest jedną z najczęstszych dermatoz. Jej rozpowszechnienie ocenia się na 1,5-3% ogółu populacji rasy kaukaskiej (Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issue. J Invest Dermatol, 1994:102:14-18). W Polsce brak jest dokładnych danych epidemiologicznych rozprzestrzenienia łuszczycy, zaburzeń rogowacenia i trądziku odwróconego. Można jednakże sądzić, że częstość występowania tych schorzeń jest podobna jak w innych krajach europejskich. Częstość występowania rybiej łuski na świecie wynosi od 1:300 do 1:1000. Częstość występowania trądziku odwróconego w populacji europejskiej określana jest najczęściej na 1:300 osób dorosłych. Zapadalność na łuszczycę szacuje się na od 1200 do 1500 chorych rocznie.</p>
--	--

Szacunki NFZ

Narodowy Fundusz Zdrowia w korespondencji z dnia 3 kwietnia 2012 r. przedstawił następujące informacje dotyczące kosztów oraz liczby pacjentów

Liczba pacjentów (unikalny PESEL) oraz koszty realizacji acitretinum (kod EAN 59099906925 i 5909990697021)

Rok	Liczba unikalnych PESEL	Liczba opakowań	Kwota refundacji [PLN]
2010	4 239	7 502,55	2 169 127,03
2011	4 475	8 268,13	2 376 703,12
01.2012	778	809,3	3 463 678,33

Źródło: AW-18

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Neotigason® (acitretinum)

- Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe do stosowania wewnętrznego z grupy retynoidów
- kod ATC: D05BB02
- Substancja chemiczna: acytretyna (acitretinum)

³ Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-sierpień 2011) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4676>

- Postać farmaceutyczna: kapsułki 10mg, kapsułki 25 mg
- Dawkowanie: Ze względu na indywidualne różnice we wchłanianiu i prędkości metabolizowania acytretyny, dawkowanie powinno być ustalane indywidualnie. Kapsułki powinny być przyjmowane raz na dobę, podczas posiłku lub z mlekiem. Poniższe informacje stanowią jedynie wskazówki.

Dorośli:

- *Dawka początkowa* 25 mg (1 kapsułka po 25 mg) lub 30 mg (3 kapsułki po 10 mg) na dobę przez 2 do 4 tygodni powinna dać zadowalające efekty kliniczne.
- *Dawka podtrzymująca* powinna być ustalona na podstawie odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku. Zwykle dawka od 25 mg do 50 mg na dobę przez 6 do 8 tygodni pozwala osiągnąć optymalne wyniki leczenia. Dostosowanie dawki jest konieczne do osiągnięcia pożądanego efektu na leczenie, z minimalnymi objawami niepożądanymi. Niekiedy może być konieczne zwiększenie dawki, dawka jednak nie może być większa niż 75 mg (3 kapsułki po 25 mg) na dobę.
- U pacjentów z łuszczycą po uzyskaniu znaczącej poprawy leczenie można przerwać. W razie kolejnego zaostrzenia choroby leczenie prowadzi się również według powyższego schematu.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami rogowacenia skóry zazwyczaj niezbędne jest stosowanie leczenia podtrzymującego. Należy wtedy stosować możliwie najmniejszą dawkę, nawet poniżej 20 mg/dobę, natomiast nie powinna ona przekraczać 50 mg/dobę.

Dzieci:

- Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych podczas długotrwałego stosowania, należy starannie rozważyć możliwe korzyści lecznicze w stosunku do ryzyka terapii. Acytretyna powinna być stosowana u dzieci tylko w przypadku nieskuteczności innych metod leczenia. *Dawka* powinna być ustalona w zależności od masy ciała.
- *Dawka dobową* wynosi około 0,5 mg/kg mc. Niekiedy, przez krótki czas, może być konieczne zastosowanie większych dawek (do 1 mg/kg mc. na dobę), ale nie może zostać przekroczona całkowita dawka 35 mg/dobę.
- *Dawka podtrzymująca* powinna być ustalona na najniższym możliwym poziomie, ze względu na możliwość wystąpienia długotrwałych działań niepożądanych.
- Leczenie w skojarzeniu z innymi lekami: Leczenie miejscowe innymi lekami złożonymi o działaniu keratolitycznym, zwykle powinno być przerwane przed rozpoczęciem leczenia preparatem Neotigason.
- W przypadku stosowania preparatu Neotigason w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, może być konieczne zmniejszenie dobowej dawki preparatu, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.
- Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia- 35 mg
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na świecie (FDA): SORIATANE® 28 październik 1996 r.
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie na terenie Polski: 28 stycznia 1997 r. Roche Polska, od 29 kwietnia 2008 r. Actavis Polska Sp. z o.o.

Źródło: AW-7

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Preparat Neotigason jest wskazany w leczeniu:

1. ciężkich postaci łuszczycy, takich jak:
 - łuszczycy erytrodermiczna,
 - uogólniona lub miejscowa łuszczycy krostkowa,
2. ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia, takich jak:
 - wrodzona rybia łuska,
 - łupież czerwony mieszkowy,
 - choroba Dariera,
 - inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia.



Źródło: AW-7

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry

Źródło: AW-1

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspert	Stanowisko
	<p>Umiarkowane i ciężkie postaci łuszczycy: uogólniona lub miejscowa łuszczycza krostkowa, erytrodermia łuszczycowa, łuszczycza plackowata, łuszczycza dziecięca; chorobowość: ok. 500.000, zapadalność: ok. 6000/rok (oszacowanie własne)</p> <p>Zaburzenia rogowacenia skóry: wszystkie postaci rybiej łuski wrodzonej, wrodzone rogowce dłoni i stóp o ciężkim przebiegu, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera: chorobowość: ok. 38.000, zapadalność: ok. 500/rok (oszacowanie własne)</p> <p>Trądzik odwrócony, postać ogniskowa toczenia rumieniowatego (DLE), liszaj płaski, liszaj twardzinowy i zanikowy (wskazania niezarejestrowane).</p>
	<p>Ciężkie postaci łuszczycy, takie jak łuszczycza erytrodermiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczycza krostkowa. Łuszczycza plackowata. Ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia, takie jak wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia. Trądzik odwrócony.</p> <p>Łuszczycza jest jedną z najczęstszych dermatoz. Jej rozpowszechnienie ocenia się na 1,5-3% ogółu populacji rasy kaukaskiej (Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issue. J Invest Dermatol, 1994:102:14-18). W Polsce brak jest dokładnych danych epidemiologicznych rozprzestrzenienia łuszczycy, zaburzeń rogowacenia i trądziku odwróconego. Można jednakże sądzić, że częstość występowania tych schorzeń jest podobna jak w innych krajach europejskich. Częstość występowania rybiej łuski na świecie wynosi od 1:300 do 1:1000. Częstość występowania trądziku odwróconego w populacji europejskiej określana jest najczęściej na 1:300 osób dorosłych. Zapadalność na łuszczycę szacuje się na od 1200 do 1500 chorych rocznie.</p>

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Oceniana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Neotigason jest finansowany w ramach refundacji aptecznej na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/akt_27022012.pdf

Wyciąg z obwieszczenia MZ - grupa limitowa 53.0, Leki przeciwluszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy – acytretyna. Termin wejścia w życie decyzji 01.01.2012 r. okres obowiązywania 2 lata. Poziom odpłatności ryczałt.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Wysokość dopłaty pacjenta
Acitretinum	Neotigason, kaps. , 25 mg, 100 kaps	523,8	586,98	586,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	7,62
Acitretinum	Neotigason, kaps. , 10 mg, 100 kaps.	209,52	242,29	242,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	3,2

2.3.2. Komparatory

Stan finansowania komparatorów

Komparatory: cyklosporyna, methotrexatum zostały wskazane jako potencjalne analizie problemu decyzyjnego. Są one finansowane ze środków publicznych w Polsce przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach refundacji otwartej,

na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/akt_27022012.pdf

Wyciąg z obwieszczenia MZ - grupa limitowa 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne Zakres wskazań: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Termin wejścia w życie decyzji 01.01.2012 r. okres obowiązywania 2 lata. Poziom odpłatności ryczałt.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Urzędo wa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją na podstawie decyzji wchodzących w życie z dniem 01.03.2012 r. Termin obowiązywania decyzji 2 lata	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	59,1	75,17	75,17	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	3,2
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	122,36	146,85	146,85	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	3,2
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	277,61	316,97	316,97	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	3,2
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	277,61	316,97	316,97	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	3,2
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	104,72	123,98	79,24	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	47,94
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	210,86	241,55	158,49	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	86,26
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	408,73	457,26	316,97	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	143,49
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	398,08	445,88	316,97	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	132,11
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	50,38	61,76	38,04	1. choroby autoimmunizacyjne , 2. Zespół Alporta z białkomoczem , nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia	26,92

Wyciąg z obwieszczenia MZ - grupa limitowa 120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotrexat do stosowania doustnego, okres obowiązywania 2 lata.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Urzędo wa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją na podstawie decyzji wchodzących w życie z dniem 01.03.2012 r.	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	8,09	11,76	10,58	nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	1,18

Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	8,09	11,76	10,58	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	6,51
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	16,18	22,27	21,16	nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	1,11
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	16,18	22,27	21,16	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	11,78
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	32,36	42,32	42,32	nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	32,36	42,32	42,32	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	21,33
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	16,19	22,29	21,16	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	1,13
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	16,19	22,29	21,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	11,8
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	70,2	86,54	84,64	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny	1,9
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	70,2	86,54	84,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	44,57

Poniżej przedstawiono także informacje o finansowaniu metoksalenu który wchodzi w skład terapii UVA. Metoksalen podawany jest doustnie.

Wyciąg z obwieszczenia MZ - grupa limitowa 52.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - psoraleny – metoksalen. Termin wejścia w życie decyzji 01.01.2012 r. okres obowiązywania 2 lata.


Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Methoxsalenum	Oxsoralen, kaps. miękkie, 10 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	12,79	17,93	17,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	30%	5,38

Fototerapia i fotochemioterapia może być stosowana, aby zwiększyć skuteczność leczenia, skrócić czas leczenia i zmniejszyć ryzyko objawów ubocznych każdego z leków stosowanych w terapii.

Finansowanie ze środków publicznych: umowa ambulatoryjna opieki specjalistyczna grupa (JGP) kod grupy Z04 Świadczenia zabiegowe - grupa 4, ICD-9 99.821 świadczenie Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry.

Źródło: Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4669>

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Ekspert	Stanowisko
	Łuszczycyca: - Cygnolina w leczeniu miejscowym


	<ul style="list-style-type: none"> - Leki keratolityczne (mocznik, kwas salicylowy) w leczeniu miejscowym - Tazaroten w leczeniu miejscowym - Pochodne witaminy D3 (kalcypotriol) w leczeniu miejscowym - Kortykosteroidy miejscowe - Cyklosporyna A p.o. - Metotreksat i.m. lub p.o. - Różne metody fototerapii (obecnie głównie wąskozakresowe UVB 311 nm) - Fotochemoterapia (PUVA) - Leczenie biologiczne (etanercept, infliksymab, adalimumab, ustekinumab) - Leczenie klimatyczne (w naszych szerokościach geograficznych mało skuteczne) <p>Zaburzenia rogowacenia skóry:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leki miejscowe z dodatkiem preparatów keratolitycznych (mocznika, kwasu salicylowego, kwasu mlekowego)
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px;"></div>	<p>Leczenie miejscowe łuszczycy obejmuje: leki złuszczające (mocznik, kwas salicylowy), następnie leki zmniejszające nadmierną proliferację i stan zapalny naskórka (dziegcie, cygnolina, antralina, miejscowo stosowane kortykosteroidy, pochodne witaminy D3 oraz retinoidy), emolienty jako leczenie uzupełniające.</p> <p>Leczenie ogólne (systemowe) łuszczycy obejmuje: metotreksat, cyklosporynę, psoralen w połączeniu z naświetlaniami UVA (PUVA) oraz acytretynę. Stosowane są również psoralen w połączeniu z UVB (PUVB); retinoidy w połączeniu z PUVA; UVB 311 nm; UVA1.</p> <p>Leczenie miejscowe ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry obejmuje: kąpiele z dodatkiem sody, soli kuchennej, maści salicylowe lub z dodatkiem mocznika. W leczeniu postaci pęcherzowej stosowane są małe dawki kortykosteroidów podawanych ogólnie (do ustąpienia pęcherzy) a miejscowo stosowane są kremy i aerozole steroidowe.</p> <p>Choroba Dariera: retinoidy aromatyczne. W przypadku silnego świądu dodatkowo hydroksyzyna. Leczenie miejscowe obejmuje kremy zawierające steroidy, retinoidy, środki keratolityczne i antybiotyki.</p> <p>Rogowiec dłoni i stóp: retinoidy stosowane doustnie. W leczeniu miejscowym: maści salicylowe lub maści z mocznikiem i salicylanem.</p> <p>Liszaj płaski. Leczenie ogólne obejmuje: kortykosteroidy, metotreksat, cyklosporynę, sulfony, erytromycynę, retinoidy, tretynoinę, leczenie skojarzone obejmujące stosowanie kortykosteroidów z lekami przeciwbakteryjnymi i przeciwdrożdżakowymi. Leczenie miejscowe obejmuje: maści i kremy (steroidy, takrolimus), wstrzyknięcia (triamcinolon), opatrunki (fluocinolon, betametazon, flumetazon).</p> <p>Łupież czerwony. Retinoidy i duże dawki witaminy A. Metotreksat. Cyklosporyna.</p> <p>Ziarniniak grzybiasty. W okresie wstępnym i naciekowym – UVA1, UVB 311 nm, PUVA + retinoidy, fotofereza pozaustrojowa, naświetlanie promieniowaniem X, mechloretamina, naświetlanie całej powierzchni skóry szybkimi elektronami. Interferon alfa w skojarzeniu z PUVA i retinoidami.</p>

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję



Ekspert	Stanowisko
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px;"></div>	Nie znam technologii, którą , może zastąpić omawiana technologia
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px;"></div>	Nie znam technologii, którą może zastąpić dyskusowaną technologię.

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce



Ekspert	Stanowisko
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px;"></div>	Z uwagi na brak porównywalnej technologii medycznej do ocenianej, nie można określić kosztów terapii alternatywnych.

	Z uwagi na brak porównywalnej technologii medycznej do wnioskowanej, trudno jest określić koszt alternatywnej terapii.
---	--

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
	<p>Połączenie acytretyny z PUVA jest obecnie uważane za najskuteczniejszą metodę leczenia łuszczycy plackowatej o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Monoterapia acytretyną wydaje się być równie skuteczna, co leczenie ogólne metotreksatem oraz nieco mniej skuteczna, niż monoterapia cyklosporyną A.</p> <p>Acytretyna jest lekiem pierwszego rzutu w łuszczycy krostkowej, gdyż jest uważana za najskuteczniejszą metodę terapii tej postaci łuszczycy. Lek może być porównywany z leczeniem ogólnym metotreksatem.</p> <p>Acytretyna wydaje się być jedyną metodą leczenia wrodzonych zaburzeń rogowacenia o ciężkim przebiegu.</p> <p>W przypadku nabytych zaburzeń rogowacenia (np. łupieżem czerwonym mieszkowym) acytretyna może być porównywana z doustnym leczeniem metotreksatem</p>
	<p>Jak wynika z licznych badań klinicznych acytretyna stosowana w monoterapii jest wybitnie skuteczna w leczeniu łuszczycy krostkowej i bardzo skuteczna w erythrodermii łuszczycowej.</p> <p>Acytretyna wydaje się być jedną z najskuteczniejszych technologii medycznych biorąc pod uwagę czas niezbędny do osiągnięcia PASI 50 (w porównaniu do innych leków stosowanych ogólnie takich, jak metotreksat, cyklosporyna lub PUVA).</p> <p>Wykazano statystycznie istotną większą skuteczność acytretyny stosowanej w terapii skojarzonej z fototerapią (UVA1, UVB 311 nm, PUVA, PUVB) w porównaniu do fototerapii stosowanej jako jedyne leczenie.</p>

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Stanowisko
	<p>Acytretyna stanowi jedną z zalecanych tzw. klasycznych metod leczenia ogólnego łuszczycy. Pozostałe leki ogólne uważane są za metody równie godne polecenia w terapii łuszczycy plackowatej. W leczeniu łuszczycy krostkowej acytretyna jest lekiem pierwszego rzutu.</p>
	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego są obecnie w opracowaniu.</p> <p>Acytretyna jest ujęta w standardach leczenia obowiązujących w innych krajach, np. w Wielkiej Brytanii (Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD, British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology, <i>British Journal of Dermatology</i> 2010, 162:952-963).</p>

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną



Produkt leczniczy Neotigason (acitretinum) nie był dotąd przedmiotem oceny w Agencji Oceny Technologii Medycznych. Szeroki problem zdrowotny jakim jest leczenie łuszczycy był wcześniej oceniany przez AOTM w zakresie:

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

- Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi - Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego
Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem: uściślenia definicji remisji, ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego, ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego.
- Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego

Źródło: www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

Ekspert	Stanowisko
	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acytretyna jest jedynym retinoidem podawanym ogólnie w leczeniu łuszczycy. Jest lekiem skutecznym w terapii umiarkowanych i ciężkich postaci najczęstszej postaci łuszczycy, jaką jest łuszczycyca plackowata. • Acytretyna jest lekiem pierwszego rzutu w ciężkich postaciach łuszczycy, takich jak łuszczycyca krostkowa uogólniona. Jest także skuteczna w łuszczycy erythrodermicznej. • Acytretyna w połączeniu z PUVA-terapią (tzw. Re-PUVA) jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia łuszczycy plackowatej. • Acytretyna jest w zasadzie jedynym lekiem ogólnym zarejestrowanych do stosowania w chorobach przebiegających z zaburzeniami rogowacenia, w tym we wszystkich postaciach rybich łusek. <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W mojej opinii nie istnieją argumenty przemawiające za nieumieszczeniem acytretyny na liście leków refundowanych (lek nie ma odpowiedniego zamiennika). <p>Własne stanowisko:</p> <p>Leczenie łuszczycy o umiarkowanym i ciężkim przebiegu stanowi trudny problem kliniczny. Obecnie dostępnych w Polsce jest zaledwie kilka metod leczenia ogólnego: leczenie PUVA, metotreksatem, cyklosporyną czy acytretyną (leki biologiczne obecnie praktycznie nie są refundowane, a przez to są niedostępne dla zdecydowanej większości pacjentów w Polsce), tym samym uzyskanie zadowalającej poprawy u wielu pacjentów jest często trudne lub wręcz niemożliwie do uzyskania. Ponadto występujące działania niepożądane powodują, że na przestrzeni lat u wielu pacjentów trzeba zrezygnować ze skutecznych dotąd metod terapii. Uszczuplenie już i tak niewielkiej grupy leków dostępnych dla chorych na łuszczycę (poprzez zaniechanie refundowania acytretyny) spowoduje, że znacznemu pogorszeniu ulegnie opieka nad pacjentami chorymi na łuszczycę w Polsce. Ponadto część pacjentów stosujących do tej pory ten lek może zaprzestać leczenia z uwagi na wysoki koszt terapii, co z kolei będzie skutkowało nawrotami choroby. Chorzy tacy będą niejednokrotnie wymagali leczenia szpitalnego, co będzie pociągać za sobą wzrost wydatków na opiekę medyczną tych chorych (koszt leczenia szpitalnego, koszt absencji chorobowej itd.). Pragnę jednocześnie podkreślić, że w Polsce nadal nie są refundowane leki biologiczne, które w większości krajów wysoko rozwiniętych, do których obecnie zaliczana jest także Polska, stanowią podstawę leczenia tej grupy chorych.</p> <p>Acytretyna jest też jedyną metodą leczenia ciężkich postaci zaburzeń rogowacenia. Cofnięcie refundacji tego leku spowoduje, że większość chorych z tymi jednostkami chorobowymi pozostanie pozbawionych możliwości skutecznej terapii.</p> <p>W moim przekonaniu finansowanie leczenia acytretyną jest w pełni uzasadnione.</p>
	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acytretyna jest obecnie jedynym retinoidem aromatycznym do stosowania ogólnego w leczeniu łuszczycy i zaburzeń rogowacenia skóry. Jej wysoka skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych. • W monoterapii acytretyna jest wybitnie skuteczna w leczeniu łuszczycy krostkowej i bardzo skuteczna w erythrodermii łuszczycowej. • W leczeniu skojarzonym acytretyna jest stosowana z: fototerapią (UVA1, PUVA, UVB 311 nm, PUVB): dołączenie acytretyny do fototerapii pozwala na zmniejszenie dawki stosowanej fototerapii o około 50% (wyrażonej w J/cm²), zmniejszenie kumulacyjnej dawki promieniowania (zapewnia mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych np. karcynogenezy), zmniejszenie liczby naświetlań prowadzi do szybszego osiągnięcia efektów leczenia poprzez uzyskanie ustąpienia zmian oraz zmniejszenie dawki acytretyny. • Acytretyna jest stosowana z innymi lekami systemowymi w następujących schematach

	<p>leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none">1. w terapii sekwencyjnej z cyklosporyną: stosowanie acytretyny pozwala ograniczyć nasilenie działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną, przede wszystkim działania nefrotoksycznego cyklosporyny (acytretyna jest zwykle lepiej tolerowana i pozwala na utrzymanie dłuższej remisji)2. w terapii rotacyjnej z metotreksatem: stosowanie acytretyny pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem metotreksatu dzięki zmniejszeniu ryzyka skumulowania jego dawki. <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none">• Według mojej wiedzy nie znajdują argumentów przemawiających za niefinansowaniem acytretyny ze środków publicznych. <p>Własne stanowisko:</p> <ul style="list-style-type: none">• Leczenie łuszczycy oraz zaburzeń rogowacenia skóry prowadzi do remisji zmian, nie zaś do stałego ich wyleczenia, w związku z tym jest prowadzone przez całe życie chorego. Odstawienie leczenia przez chorego z powodów finansowych, bezsprzecznie doprowadzi do nasilenia zmian chorobowych, jak również może prowadzić do znaczącego obniżenia jakości jego życia i wycofania się z życia zawodowego. Uważam, że ograniczenie dostępności do leczenia acytretyną może spowodować zmianę w obecnie stosowanych schematach leczenia (rotacyjne, sekwencyjne) i tym samym doprowadzić do zwiększenia liczby działań niepożądanych związanych z kumulacją dawek innych stosowanych leków systemowych (np. cyklosporyna, metotreksat) lub nasświetlań.• Uważam, że acytretyna jest ważną technologią medyczną, mającą swoje miejsce w schematach terapeutycznych stosowanych w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy i zaburzeń rogowacenia skóry. W moim przekonaniu finansowanie leczenia acytretyną jest w pełni uzasadnione i oczekiwane zarówno przez środowisko pacjentów, jak i lekarzy.
--	---

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2010, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów)

Wydane w 2010 roku, wytyczne mimo iż dotyczą leczenia biologicznego w łuszczycy, wskazują iż leczenie biologiczne powinno dotyczyć osób z łuszczycą zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu. Terapia taka jest wskazana dla pacjentów, u których nie udało się uzyskać poprawy przy zastosowaniu co najmniej 2 różnych tradycyjnych leków stosowanych w terapii ogólnoustrojowej lub osób mających przeciwwskazania do stosowania innych leków terapii ogólnej.

Uwaga analityka: nie odnaleziono innych polskich wytycznych określających zasady leczenia systemowego łuszczycy z zastosowaniem leków innych niż biologiczne.

Źródło: AW-13

Inne kraje

Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2012, Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis.

Acytetyna jest jedynym retinoidem dostępnym na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady w leczeniu łuszczycy. Retinoidy mają dość dobrze określony profil bezpieczeństwa terapii są teratogenne oraz mają szczegółowo opisane środki ostrożności w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie terapii retinoidami należą wysuszenie błon śluzowych oraz wzrost poziomu trójglicerydów. Acytretyna jest szczególnie skuteczna w przypadku pacjentów z różnego rodzaju uszkodzeniami słonecznymi skóry (ang. sundamaged skin), u których może stłumić powstawanie rogowacenia słonecznego.

Acytetyna jest szczególnie zalecana w pierwszej linii leczenia ogólnego łuszczycy krostkowej dłoni i stóp u pacjentów nie planujących potomstwa (ang. patients of nonchildbearing potential).

Wytyczne zostały przygotowane przy udziale koncernów farmaceutycznych (sponsorzy), jednakże sponsorzy nie mieli wpływu na zakres analizowanych danych, sposób weryfikacji, interpretacji informacji oraz przygotowanie tekstu do druku.

Źródło: AW-14

British Association of Dermatologists 2010, British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology

Wytyczne wskazują miejsce acytretyny w monoterapii jako leczenie:

- ciężkiej łuszczycy lub łuszczycy znacznie wpływającej na jakość życia chorych, u których wskazana jest terapia systemowa, a jednocześnie łuszczycy jest oporna na leczenie miejscowe, fototerapię lub gdy, te sposoby terapii są nieodpowiednie (poziom rekomendacji A, 1+):
 - acytetyna rekomendowana jest w terapii skojarzonej z PUVA lub z naświetlaniem wąskim spektrum promieniowania (poziom rekomendacji A, 1+)
 - acytetyna rekomendowana jest w terapii skojarzonej z hydroksykarbamidem (poziom rekomendacji D, 3);
 - acytetyna jest rekomendowana w terapii skojarzonej z kalcypotriolem stosowanym miejscowo (poziom rekomendacji A, 1+);
 - nie jest rekomendowane stosowanie acytretyny w terapii skojarzonej z cyklosporyną, ze względu na brak dowodów na dodatkową skuteczność połączenia obu terapii, ani z metotreksatem z powodu ciężkiej hepatotoksyczności (z wyjątkiem szczególnych przypadków) (poziom rekomendacji D, 3);
- łuszczycy krostkowej dłoni i stóp (poziom rekomendacji A, 1+);
- wyprysku hiperkeratocytynym (poziom rekomendacji A, 1+);
- ciężkiej postaci choroby Dariera (poziom rekomendacji A, 1+);
- ciężkiej postaci rybiej łuski wrodzonej (poziom rekomendacji D, 3);
- keratodermii (poziom rekomendacji D, 3).

Istnieją odwoły na korzystne działanie acytretyny w następujących schorzeniach:

- liszaj płaski (poziom rekomendacji A, 1+);
- liszaj twardzinowy (poziom rekomendacji A, 1+);

9. toczeń rumieniowaty krążkowy (poziom rekomendacji A, 1+);
10. nowotwory skóry u biorców przeszczepionych narządów - prewencja (poziom rekomendacji A, 1+).

Ostrzeżenia związane z terapią acytretyną

- terapia ta jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią
- stosowania acytretyny należy unikać u kobiet w wieku rozrodczym, kiedy istnieje alternatywna terapia

Środki ostrożności jakie należy zachować przy terapii acytretyną w przypadku kobiet w wieku rozrodczym

- Ścisła antykoncepcja na 4 tygodnie przed, podczas i na 3 lata po zakończeniu leczenia
- Wykluczenie ciąży (pod nadzorem lekarza) test ciążowy w terminie 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii.
- Terapia acytretyną powinna rozpocząć się w drugim lub trzecim dniu następnego cyklu menstruacyjnego
- Lekarz prowadzący musi wyjaśnić jasno i szczegółowo, jakie środki ostrożności muszą zostać podjęte. Powinno to obejmować związane ryzyko i ewentualne konsekwencje ciąży w czasie leczenia acytretyną lub w ciągu 3 lat od dnia jej zaprzestania.
- Pacjent musi być wiarygodny, komunikatywny i zdolny do rozumienia potencjalnego ryzyka. Pacjent powinien potwierdzić, iż zrozumiał i potwierdza ostrzeżenia.
- Pacjentowi należy zalecić powstrzymanie się od alkoholu, który przyczynia się do metabolizowania acytretyny do etretinatu
- Terapii acytretyną należy unikać w przypadku wystąpienia zaburzenia czynności wątroby (enzymy > 2 razy normalny), „zapalenia wątroby”, nadużywanie alkoholu raz u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek

Szczególne środki ostrożności wynikające z terapii acytretyną

- Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas terapii lub co najmniej 1 rok po zakończeniu leczenia.
- Acytretyna nie jest zalecana u dzieci, z uwagi na wcześniejsze doniesienia o zmianach w kośćcu. Jeśli w opinii lekarza prowadzącego, korzyści znacznie przeważają nad ryzykiem i takiej terapii są podejmowane, dziecko powinno być uważnie monitorowane szczególnie w zakresie ewentualnych nieprawidłowości w parametrach wzrostu i rozwoju kości.
- Pacjenci powinni unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne
- Pacjenci podczas terapii acytretyną powinni powstrzymać się od woskowania jako metody do usuwania włosów, ponieważ retinoidy przyczyną się zwiększenia „kruchości skóry” (ang. retinoides cause skin fragility)

Wytyczne te zostały przygotowane w imieniu Brytyjskiego Stowarzyszenia Dermatologów (BAD) autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów.

Stopniowane rekomendacji: rekomendacja A1+ na podstawie przeglądu systematycznego badań randomizowanych lub dowodów naukowych składających się głównie z badań ocenianych na 1+ (metaanaliza, przegląd systematyczny, badanie randomizowane o niskim ryzyku błędu odnoszące się do populacji docelowej)

Rekomendacja D3, na podstawie serii i opisów przypadków

Źródło: AW-15

Scottish Guidelines Network 2010, Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline

Wytyczne wskazują, iż u chorych który nie odpowiadają na terapię miejscową powinno zostać rozważone naświetlanie UVB o wąskim spectrum promieniowania.

W przypadku pacjentów z ciężką lub oporną łuszczycą na leczenie należy rozważyć zastosowanie leczenia systemowego z zastosowaniem cyklosporyny, metotreksatu lub acytretyny po przedyskutowaniu wystąpienia potencjalnych korzyści i ryzyka terapii. Metotreksat jest zalecany do stosowania przez dłuższy okres czasu szczególnie w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów. Cyklosporyna jest zalecana do krótkotrwałego stosowania, natomiast acytretyna może być uznana za alternatywę. Istnieją zastrzeżenia, iż acytretyna nie powinna być stosowana u kobiet w wieku rozrodczym (poziom rekomendacji B). Chorzy z ciężką łuszczycą, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania, nietolerancję fototerapii i terapii ogólnoustrojowych zawierających cyklosporynę i metotreksat, należy zaproponować terapię biologiczną, jeśli nie mają przeciwwskazań lub są narażeni na zwiększone ryzyko zagrożeń z tych terapii.

Stopniowanie rekomendacji: rekomendacja B badania ocenione jako 2++ (przegląd systematyczny wysokiej jakości z badań kliniczno kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno kontrolne lub kohortowe bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej lub ekstrapolowane wyniki z badan ocenionych jako 1++ (wysokiej jakości met analiza, przegląd systematyczny badan randomizowanych lub badanie randomizowane o niskim ryzyku błędu)

Źródło: AW-16

American Academy of Dermatology 2009, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents.

Acytetyna jako jedna z trzech podstawowych terapii ogólnoustrojowych poza cyklosporyną i metotreksatem, jest stosowana w monoterapii oraz bardzo często w połączeniu z promieniowaniem ultrafioletowym (UVB) lub psoralenem UVA (PUVA). Najszerzej znanym działaniem acytretyny jest jej teratogenność, dlatego powinna być stosowana u kobiet i mężczyzn nie planujących potomstwa (ang. patients of nonchildbearing potential).

W wysokich dawkach (50 mg na dobę) acytretyna, może znacząco wysuszać błony śluzowe, nasilać wypadanie włosów (wg wytycznych większość lekarzy zaleca dawki od 10 do 25 mg dziennie). Stopień rekomendacji IIB

Aby zminimalizować toksyczność powyższych terapii, pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani, co ma kluczowe znaczenie w terapiach ogólnoustrojowych. Decyzja o podaniu metotreksatu, cyklosporyny lub acytretyny lub innego tradycyjnego leczenia powinna być zindywidualizowana. Każdy pacjent musi być uważnie oceniany w odniesieniu do choroby, jakości życia i ogólnego stanu zdrowia (aspekty fizyczne i i psychologiczne).

Wytyczne podają także, że często jest konieczność zastosowania innych leków takich jak: azatipryna, hydroksykarbamid, sulfasalazyna, 6-tioguaninia i inne, ale jakoś dowodów dla tych produktów leczniczych jest niższa (od IIB do IIIC)

Stopniowanie rekomendacji: IIB na podstawie publikacji o ograniczonej jakości, publikacje oceniające istne względem chorego punkty kliniczne (ang. patient-oriented evidence). Rekomendacja IIIC na podstawie serii przypadków, opinii ekspertów itp.

Źródło: AW-17

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

HAS 2007

HAS rekomenduje finansowanie acytretyny we wskazaniach; ciężkie postacie łuszczycy w monoterapii lub w połączeniu z PUVA; choroby skóry związane z poważnymi zaburzeniami rogowacenia (takie jak rybia łuska i inne poważne keratodermie dłoni i stóp, choroba Dariera), ciężkie postacie liszaja w przypadku nieskuteczności innych metod leczniczych. Rekomendowany poziom refundacji to 65% w lecznictwie otwartym, lek wydawany na receptę.

Źródło: AW-19

Uwaga analityka: Podczas wyszukiwania na stronach urzędów i agencji wydających rekomendacje dotyczące oceny technologii medycznych nie odnaleziono szczegółowych wytycznych dla acytretyny: SMC i CADTH. (Słowa kluczowe: acitretin, neotigason, soriatane). Na stronach PBAC odnaleziono informacje o finansowaniu ze środków publicznych acytretyny w dawkach 10 mg i 25 mg

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Oceniana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Neotigason jest finansowany w ramach refundacji aptecznej na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/akt_27022012.pdf

Wyciąg z obwieszczenia MZ - grupa limitowa . 53.0, Leki przeciwluszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna. Termin wejścia w życie decyzji 01.01.2012 r. okres obowiązywania 2 lata. Poziom odpłatności ryczałt.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Wysokość dopłaty pacjenta
Acitretinum	Neotigason, kaps. , 25 mg, 100 kaps	523,8	586,98	586,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	7,62
Acitretinum	Neotigason, kaps. , 10 mg, 100 kaps.	209,52	242,29	242,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	3,2

Szacunki NFZ

Narodowy Fundusz Zdrowia w korespondencji z dnia 3 kwietnia 2012 r. przedstawił następujące informacje dotyczące kosztów oraz liczby pacjentów

Liczba pacjentów (unikalny PESEL) oraz koszty realizacji acitretinum (kod EAN 59099906925 i 5909990697021)

Rok	Liczba unikalnych PESEL	Liczba opakowań	Kwota refundacji [PLN]
2010	4 239	7 502,55	2 169 127,03
2011	4 475	8 268,13	2 376 703,12
01.2012	778	809,3	3 463 678,33

Źródło: AW-18

Wartość refundacji według kodów EAN narastająco od początku roku 2011 do grudnia 2011 r

EAN	nazwa handlowa	ilość wydanego leku	kwota refundacji *
5909990696925	NEOTIGASON	4034,74	1654616,94
5909990697021	NEOTIGASON	4233,39	722086,18

* dane szczegółowe statystyczne przekazane przez OW NFZ

Źródło: Komunikat DGL (data dostępu 30.03.2012 r.)

<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835&b=>

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

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



6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych [REDACTED]

[REDACTED] w tym wykonano wyszukiwania własne w bazach medycznych: Pubmed, Embase i Cochrane Library. Strategie wyszukiwania zamieszczono w załączniku AW-20

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Dowody naukowe włączone do analizy klinicznej są kompletne. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w ramach Agencji odnaleziono wytyczne postępowania klinicznego.

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (AW-36), jednakże należy zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

- Analizie nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień
- Błędnie przypisano nomenklaturę związaną z oceną bezpieczeństwa terapii. Zdarzenia niepożądane – zostały opisane jako działania niepożądane (dotyczy zdarzeń z oceny bezpieczeństwa dla włączonych badań)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Metodyka analizy klinicznej przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny została przedstawiona w poniższej tabeli.

Autorzy; rok publikacji	[Redacted]
Cel opracowania	[Redacted]
Data wyszukiwania	Embase, Medline, CENTRAL - 25.07.2011 r.
Kryteria włączenia dowodów naukowych	<p>Populacja: chorzy na ciężkie postaci łuszczycy (powierzchnia ciała zajęta chorobą stanowiła powyżej 10% i/lub wartość wskaźnika PASI powyżej 10⁹) lub zaburzenia rogowacenia skóry uwzględnione w publikacji Hunter 2002 jako ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry lub inne niż łuszczycowe zaburzenia grudkowo-złuszczające;</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w łuszczycy: acytretyna (ACY) w monoterapii lub skojarzeniu z PUVA, UVB; • w zaburzeniach rogowacenia: acytretyna (ACY) w monoterapii; <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w łuszczycy: cyklosporyna, metotreksat, PUVA, PUVB, UVB, brak leczenia ogólnego; • w zaburzeniach rogowacenia: brak leczenia ogólnego; <p>Miary efektów: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa;</p> <p>Główne badania:</p> <p>Leczenie łuszczycy</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACY vs PLC (Goldfarb 1987; Lassus 1987) • ACY+PUVA vs PLC+PUVA (Saurat 1989; Sommerburg 1993; Tanew 1991) • ACY+UVB vs PLC+UVB (Lowe 1991; Ruzicka 1990) • ACY vs PLC+UVB (Kampitak 2006-ocena bezpieczeństwa) • ACY vs CsA (Damsiewicz-Bodzek 2006) <p>Zaburzenia rogowacenia ACY vs PLC (Laurberg 1991)</p> <p>Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa:</p> <p>Kampitak 2006, Hu 2004, Murray 1991, Roenigk 1999, Kullavanijaya 1993, Zhang 2008.</p>

Charakterystyka głównych badań włączonych do przeglądu systematycznego:

ACY vs PLC	
<i>Goldfarb 1987</i>	<i>Lassus 1987</i>
Interwencje: ACY 10 mg, ACY 25 mg; ACY 50mg, ACY 75mg; PLC	Interwencja: ACY 10 mg; ACY 25mg; ACY 50mg; PLC
Liczba pacjentów 48	Badanie eksperymentalne, podwójnie zaślepienie
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie	Randomizacja: brak
Opis randomizacji: brak	Zaślepienie: podwójne
Zaślepienie: podwójne	Opis metody zaślepienia: brak
Opis metody zaślepienia: brak	Opis utraty chorych z badania: tak
Opis utraty chorych z badania: tak	Skala Jadad: 2/5
Skala Jadad: 3/5	Wyniki dla populacji ITT: część wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji ITT
Wyniki dla populacji ITT: tak	

Klasyfikacja AOTM: IIA Sponsor: grant Hoffmann- La Roche Okres obserwacji: 8 tygodni faza zaślepienia; w fazie otwartej chorzy którzy otrzymywali pierwotnie ACY, leczeni byli kolejne 16 tygodni, natomiast chorzy którzy otrzymywali PLC, ACY przyjmowali 24 tygodnie; leczenie było przerywane na minimum 1 miesiąc, a następnie w przypadku nawrotu choroby mogło być wznowiane; Analiza statystyczna: brak danych Podejście do testowania hipotezy: superiority		Klasyfikacja AOTM: IIA Sponsor: brak informacji Liczba ośrodków: brak informacji Okres obserwacji: 6 miesięcy Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: superiority	
ACY+PUVA vs PLC+PUVA			
Saurat 1989	Sommerburg 1993	Tanew 1991	
Interwencje ACY 2x25mg/doba przez 2 tyg. i dalej 25mg dziennie do końca terapii; PUVA-począwszy od 3 tygodnie 3 razy tygodniowo do remisji lub przez maksymalnie 10 tyg; PLC-kapsułki imitujące ACY Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono dane dla 2 grup chorych z 3 analizowanych w badaniu) Opis metody randomizacji: brak Zaślepienie: podwójne Opis metody zaślepienia: brak Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad.: 3/5 Wyniki dla populacji ITT: skuteczność przedstawiano z bez uwzględnienia chorych wykluczonych z powodu naruszenia protokołu lub wystąpienia działań niepożądanych; Klasyfikacja AOTM: IIA Sponsor: brak informacji Liczba ośrodków: 6 Okres obserwacji: 12 tygodni Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej wynosi 5%; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	Interwencje ACY - 50 mg raz dziennie, przez 1 tydz. przy śniadaniu, od 2. tygodnia dawka 25 mg; PUVA --- od 2. tygodnia, 3-5 razy tygodniowo fotochemio terapia jednostką naświetlającą Waldmanna, dwie godziny przed naświetlaniem 0,6 mg/kg mc. 8-metoksypsoralenu; PLC - raz dziennie przy śniadaniu; Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe Opis metody randomizacji: brak Opis metody zaślepienia: brak; zamieszczono informację, że zarówno badacze jak i statystycy byli zaślepieni, jednak brak informacji że PLC i ACY były podawane w identycznej formie; Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad.: 3/5 Wyniki dla populacji ITT: nie, randomizowano 88 chorych, dane wyjściowe i wyniki przedstawiono dla 83; Klasyfikacja AOTM: IIA Sponsor: brak informacji Liczba ośrodków: 7 (Niemcy) Okres obserwacji: maksymalnie leczenie trwało 8 tygodni; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	Interwencje: ACY - 1 mg/kg mc./dobę; PUVA --- od 6. dnia, 8-metoksypsoralen podawany doustnie w kapsułkach, w dawce 0,6 mg/kg mc. godzinę przed naświetlaniem UVA; naświetlanie jednostką Waldmann PUVA 6000 lub 8001; Interwencja kontrolna: PLC;PUVA Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe Opis metody randomizacji: brak Zaślepienie: podwójne Opis metody zaślepienia: brak Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad.: 3/5 Wyniki dla populacji ITT: bezpieczeństwo w populacji ITT Klasyfikacja AOTM: IIA Sponsor: Hoffmann-La Roche&Co. Liczba ośrodków: 2 (Austria) Okres obserwacji: maksymalnie leczenie 11 tygodni Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	
ACY+UVB vs PLC+UVB			
Lowe 1991	Ruzicka 1990		
Interwencje: ACY -50 mg na dobę (2 kapsułki po 25 mg), możliwa redukcja dawki do jednej kapsułki; UVB --dawka początkowa (czas naświetlania) dostosowywano do tolerancji chorego mierzonej na zdrowej skórze lub do typu skóry jeśli u chorego pomiar na zdrowej skórze był niemożliwy; naświetlanie 3 razy w tygodniu; PLC --- 2 kapsułki placebo, możliwa redukcja dawki do jednej kapsułki; UVB --jak wyżej Badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (dodatkowo równolegle jedno ramię nierandomizowane), wieloośrodkowe Opis metody randomizacji: brak Zaślepienie: podwójne Opis metody zaślepienia: brak Opis utraty chorych z badania: nie Skala Jadad.: 2/5 Wyniki dla populacji ITT: tak;	Interwencje ACY --- 35 mg na dobę (2 kapsułki , 10 mg i 25 mg), przez 4 tyg., następnie 1 kapsułka 25 mg na dobę; UVB --- naświetlanie lampą Philips TL20W/12 3-5 razy w tygodniu, początkowa dawka stanowiła 80% ustalonej indywidualnej dawki minimalnej; podwyższenie dawki było dostosowane do stanu klinicznego i standardów ośrodka; leczenie trwało 8 tygodni; Interwencja kontrolna: PLC - 2 kapsułki dziennie, przez 4 tyg., następnie 1 kapsułka; UVB --jak wyżej Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe Opis metody randomizacji: brak Zaślepienie: podwójne Opis metody zaślepienia: brak Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad.: 3/5		

Klasyfikacja AOTM: IIA Sponsor: Roche Dermatologics, Skin Research Foundation of California Liczba ośrodków: 2 (USA) Okres obserwacji: maksymalnie leczenie 12 tygodni Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	Wyniki dla populacji ITT: tak Klasyfikacja AOTM: IIA Sponsor: brak informacji Liczba ośrodków: 7 (Niemcy) Okres obserwacji: maksymalnie leczenie trwało 8 tygodni, lub krócej; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>
ACY vs PLC+UVB	
(Kampitak 2006) b. obserwacyjne z grupą kontrolną	
Interwencja badana: ACY: podawana minimum 2 tygodnie przed rozpoczęciem naświetlania, u 8 chorych w dawce 25 mg na dobę z posiłkiem, u 1 chorego dawka początkowa 50 mg, zmniejszona do 25 mg na dobę po 3 tygodniach; UVB: stosowane 3 razy w tygodniu z użyciem kabin Daavlin Spectra 311; przed każdą sesją naświetlania dozwolone stosowanie oleju mineralnego; dawka naświetlania dostosowano do fototypu skóry i eskalowano; terapię kontynuowano do całkowitego ustąpienia zmian chorobowych lub 60 naświetlań; Interwencja kontrolna: UVB: stosowane 3 razy w tygodniu z użyciem kabin Daavlin Spectra 311; przed każdą sesją naświetlania dozwolone stosowanie oleju mineralnego; dawka naświetlania dostosowano do fototypu skóry i eskalowano; terapię kontynuowano do całkowitego ustąpienia zmian chorobowych lub 60 naświetlań; Badanie retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną, jednoośrodkowe Skala NOS: Dobór próby: 4; Porównywalność: 1, Punkt końcowy: 3 Klasyfikacja AOTM: IIID Sponsor: brak informacji Liczba ośrodków: 1 (Tajlandia) Okres obserwacji: czas naświetlania maksymalnie 20 tygodni Analiza statystyczna: istotna statystycznie różnica dla p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	
ACY vs CsA	
Damasiewicz-Bodzek 2006	
Interwencje ACY: dawka początkowa 0,3-0,5 mg/kg mc./dobę, dawka była zmniejszana odpowiednio do efektu terapeutycznego i działań niepożądanych; każda kobieta przed podaniem leku zbadano ginekologicznie i przeprowadzono test ciążowy; kobiety zostały poinformowane o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji, jednak antykoncepcja hormonalna nie była dozwolona; CsA: dawka początkowa 2,5-4 mg/kg mc./dobę w zależności od ciężkości choroby; dawka mogła być zmniejszona o 0,5-1 mg/kg mc./dobę co 4 tygodnie w zależności od efektów leczenia; przed rozpoczęciem leczenia badano ciśnienie krwi, poziom kreatyniny, następnie monitorowano te parametry podczas badania; dodatkowo okresowo badano funkcjonowanie wątroby, stężenie elektrolitów, mocznika i kwasu moczowego Badanie nierandomizowane, w analizie uwzględniono 2 grupy z 4 przedstawionych w badaniu Randomizacja: brak Zaślepienie: brak Opis utraty chorych z badania: nie Skala Jadad: 0/5 Klasyfikacja AOTM: IIC Sponsor: brak danych Liczba ośrodków: brak danych; Okres obserwacji: brak danych Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej	
ACY vs PLC (zaburzenia rogowacenia)	
Laurberg 1991	
Interwencje ACY --- 3 kapsułki po 10 mg na dobę; PLC - 3 kapsułki po 10 mg na dobę; Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe Opis metody randomizacji: brak Zaślepienie: podwójne Opis metody zaślepienia: podawane kapsułki były identycznego rozmiaru i koloru; Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: 4/5 Wyniki dla populacji ITT: tak Klasyfikacja AOTM: IIA Sponsor: Hoffmann-La Roche Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, nie podano liczby ośrodków; Okres obserwacji: 8 tygodni fazy zaślepionej i kolejne 8 tyg. otwartej Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej p poniżej 0,05 Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>	

6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

6.1.5. Wyniki analizy klinicznej

6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.5.1.1. Informacje z raportu

Ocena skuteczności acytretyny względem komparatorów u chorych na łuszczycę

1. ACY vs PLC

Wyniki oceny skuteczności monoterapii ACY vs PLC, przedstawiono dane dotyczące zmiany nasilenia choroby (wskaźnik PASI), odpowiedzi na leczenie. W dwóch badaniach oceniano skuteczność różnych dawek acytretyny, poniżej przedstawiono wyniki istotne statystycznie uwzględniono wyniki dla wszystkich dawek.

Wyniki terapii ACY w porównaniu z PLC na podstawie Lassus 1987, Goldfarb 1988 (wyniki zmiany wartości wskaźnika PASI oraz wyniki parametrów nasilenia choroby i oceny ogólnej stanu chorych)

Badanie	Interwencja	Parametr/ czas obser.	Interwencja badana (ACY)			Interwencja kontrolna (PLC)			MD (95% CI)	IS
			Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
Wyniki zmiany wartości wskaźnika PASI										
Lassus 1987	**ACY 10mg	Odsetek początkowej wartości wskaźnika PASI (9tyg.)	38,07	38,00	18	70,77	41,37	19	-32,70 (-58,28;-7,12)	TAK
	ACY 25 mg		20,43	26,43	17	70,77	41,37	19	-50,34 (-72,79;-27,89)	TAK
	ACY 50 mg		13,79	16,76	18	70,77	41,37	19	-56,98 (-77,13;-36,83)	TAK
	ACY 50 mg	Wartość wskaźnika PASI (26 tyg.)	1,40	2,95	18	3,80	3,58	19	-2,40 (-4,51; -0,29)	TAK
Wyniki parametrów nasilenia choroby i oceny ogólnej stanu chorych										
Goldfarb 1988	ACY 10mg	Zmiana nasilenia nacieku w obrębie zmian* (8 tyg.)	- 0,40	0,45	5	0,60	1,04	12	-1,00 (-1,71; -0,29)	TAK
	ACY 25 mg		1,40	0,45	5	0,60	1,04	12	0,80 (0,09; 1,51)	TAK
	ACY 50 mg		2,10	1,33	11	0,60	1,04	12	1,50 (0,52; 2,48)	TAK
	ACY 75 mg		4,20	0,89	5	0,60	1,04	12	3,60 (2,62; 4,58)	TAK
	ACY 10mg	Zmiana nasilenia łuszczenia*(8tyg.)	0,80	1,12	5	0,60	1,73	12	-1,40 (-2,79; -0,01)	TAK
	ACY 50 mg		2,20	1,33	11	0,60	1,73	12	1,60 (0,34; 2,86)	TAK
	ACY 75 mg		3,20	1,34	5	0,60	1,73	12	2,60 (1,07; 4,13)	TAK
	ACY 50 mg		1,60	1,33	11	0,50	1,04	12	1,10 (0,12; 2,08)	TAK
	ACY 75 mg	Zmiana ogólnego nasilenia choroby*(8tyg.)	3,00	1,79	5	0,50	1,04	12	2,50 (0,82; 4,18)	TAK
	ACY 75 mg	Zmiana nasilenia zaczerwienienia* (8tyg.)	3,00	1,34	5	0,50	1,73	12	2,50 (0,97; 4,03)	TAK
Zmiana odsetka powierzchni skóry chorobowo zmienionej* (8tyg.)		17,4	13,19	5	-0,80	21,13	12	18,20 (1,57; 34,83)	TAK	

*wartość dodatnia oznacza poprawę (tzn. zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą)

**w niniejszym opracowaniu przedstawiono także dawkę ACY 10mg, która jest mniejsza niż zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jednakże jest tam także zapis o dostosowywaniu dawki indywidualnie do każdego pacjenta.

Badanie	interwencja	Parametr/ Czas obser.	Interwencja badana (ACY)	Interwencja badana (PLC)	OR(95%CI)	RD (95%CI)	NNH/NNT
---------	-------------	--------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------	------------	---------

		n	%	N	n	%	N			(95%CI)	
Wyniki odpowiedź na leczenie											
Goldfarb 1988	ACY 10 mg**	Stan zdrowia chorego bez zmian (8tyg.)	3	60,0	5	1	8,3	12	16,50 (1,09;250,18)	0,52 (0,06;0,97)	NNH=1 (1;16)
	ACY 50 mg	Pogorszenie stanu zdrowia chorego (8tyg.)	0	0,0	11	5	41,7	12	0,10 (0,01;0,67)	-0,42 (-0,71;-0,13)	NNT=3 (2;8)
Wyniki liczba chorych na łuszczycę wymagających leczenia miejscowego podczas terapii ACY vs PLC											
Lassus 1987	ACY 25mg	Liczba chorych wymagających leczenia miejscowego (26 tyg.)	12	60,0	20	18	90,0	20	0,17 (0,03;0,92)	-0,30 (-0,55;-0,12)	NNT=4 (2;20)
	ACY 50 mg	Liczba chorych wymagających leczenia miejscowego (9 tyg.)	4	20,0	20	12	60,0	20	0,17 (0,04;0,69)	-0,40 (-0,68;-0,12)	NNT=3 (2;9)

**w niniejszym opracowaniu przedstawiono także dawkę ACY 10mg, która jest mniejsza niż zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jednakże jest tam także zapis o dostosowywaniu dawki indywidualnie do każdego pacjenta.

Pozostałe wyniki nie istotne statystycznie:

W badaniu Lassus 1987 (dla dawek ACY 10mg, ACY 25mg) nie odnotowano istotnych statystycznie wyników dla wartości wskaźnika PASI po 26 tygodniach.

W badaniu Goldfarb 1988 wyniki nie istotne statystycznie (dla dawek ACY 10mg, ACY 25mg) odnotowano dla zmiany nasilenia zacerwienia; dla dawki ACY 25mg zmiana nasilenie łuszczenia; dla dawki ACY 10mg, ACY 25mg zmiany odsetka powierzchni skóry chorobowo zmienionej oraz dla zmiany ogólnego stopnia nasilenia choroby dla dawki ACY 25 mg. Wyniki nie istotne statystycznie w badaniu Goldfarb 1988 odnotowano także dla doskonałej poprawy, dobrej poprawy oraz średniej poprawy jako odpowiedzi na leczenie. Podobnie wyniki były nie istotne statystycznie dla dawek ACY 25 mg, ACY 50 mg oraz ACY75mg w zakresie stanu zdrowia chorego bez zmian oraz dla punktu końcowego pogorszenie stanu zdrowia chorego dawki ACY 10mg, ACY25 mg, ACY 75mg.

2.

ACY+PUVA vs PLC+PUVA

Skuteczność ACY+PUVA vs PLC+PUVA oceniono na podstawie danych z badań eksperymentalnych Sommerburg 1993, Saurat 1988 oraz Tanew 1991.

Wyniki terapia ACY+PUVA w porównaniu z PLC+PUVA

Badanie	Interwencja	Parametr/ czas obser.	Interwencja badana (ACY+PUVA)			Interwencja kontrolna (PLC+PUVA)			MD (95% CI)	IS	
			Średnia	SD	N	Średnia	SD	N			
Saurat 1988	ACY 50mg, 25 mg+PUVA	Wynik oceny klinicznej (6tyg.)	77,78	86,01	18	273,63	215,02	20	-195,85(-298,12;-93,58)	tak	
		Czas trwania leczenia do remisji (12tyg)	47,80	9,76	18	65,40	18,34	20	-17,60 (-26,82;-8,38)	tak	
Badanie	interwencja	Parametr/ Czas obser.	Interwencja badana (ACY+PUVA)			Interwencja badana (PLC+PUVA)			OR(95%CI)	RD (95%CI)	NNT (95%CI)
			n	%	N	n	%	N			
Sommerburg 1993	ACY 50 mg,25 mg+PUVA	Odpowiedź na leczenie (8tyg)	34	85,0	40	26	60,5	43	3,71 (1,28;10,71)	0,25 (0,06;0,43)	4(3;17)
		Całkowita remisja (8tyg.)	28	70,0	40	19	44,2	43	2,95 (1,19;7,29)	0,26 (0,05;0,46)	4(3;20)

Saurat 1988	ACY 50 mg,25 mg+PUVA	Remisja (8tyg)	16	88,9	18	7	35,0	20	14,86 (2,62;84,10)	0,54 (0,28;0,79)	2(2;4)
-------------	----------------------	----------------	----	------	----	---	------	----	--------------------	------------------	--------

W badaniu Sommerburg 1993 zamieszczone dane były niewystarczające do oceny istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami w zmianie wartości wskaźnika PSI. W przypadku pozostałych punktów końcowych dla analizowanych badań, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie tj. wyraźnej poprawy, braku zmian oraz niewielkiej poprawy, nasilenie choroby.

3.

ACY+UVB vs PLC+UVB

Skuteczność ACY+UVB vs PLC+UVB oceniono na podstawie danych z badań eksperymentalnych Lowe 1991 i Ruzicka 1990

Badanie	Interwencja	Parametr/ czas obser.	Interwencja badana (ACY+PUVA)			Interwencja kontrolna (PLC+PUVA)			MD (95% CI)	IS	
			Średnia	SD	N	Średnia	SD	N			
Ocena nasilenia choroby i wartości wskaźnika PSI											
Lowe 1991	ACY50 mg+UVB	Ocena nasilenia choroby (4tyg)	4,25	1,48	16	6,36	2,65	18	-2,11(-3,53;00,69)	tak	
		Ocena nasilenia choroby (8tyg)	2,55	1,13	16	6,09	2,70	18	-3,54(-4,90;-2,18)	tak	
		Ocena nasilenia choroby (12tyg)	2,27	1,04	16	6,36	3,07	18	-4,09(-5,60;-2,58)	tak	
Ruzicka 1990	ACY 35mg,25mg+ UVB	Wartość wskaźnika PSI (8tyg)	6,28	7,74	40	16,34	8,99	38	-10,06(-13,79;-6,33)	tak	
Odpowiedź na leczenie											
Badanie	Interwencja	Parametr/czas obserwacji	Interwencja badana (ACY+UVB)			Interwencja kontrolna (PLC+UVB)			OR (95%CI)	RD(95%CI)	*NNT (95%CI)
			n	%	N	n	%	N			
Ruzicka 1990	ACY 35 mg, 25 mg+UVB	Odpowiedz na leczenie (8tyg)	24	60,0	40	9	23,7	38	4,83 (1,81;12,87)	0,36 (0,16;0,57)	3(2;7)
		Całkowita remisja (8 tyg)	16	40,0	40	6	15,8	38	3,56 (1,21;10,44)	0,24 (0,05;0,43)	5(3;20)
		Wyraźna poprawa (8 tyg)	17	43,0	40	8	21,1	38	2,77 (1,02;7,54)	0,21 (0,01;0,42)	5(3;100)
		Niewielka poprawa lub brak poprawy (8tyg)	6	15,0	40	18	47,4	38	0,2 (0,07;0,58)	-0,32 (-0,52;-0,13)	4(2;8)
		pogorszenie stanu zdrowia chorego	0	0	40	6	15,8	38	0,11 (0,02;0,58)	-0,16 (-0,28;-0,04)	7(4;25)

*Interpretacja NNT wskazana przez autorów analiz- należy interpretować jako liczbę pacjentów którym należy podać ACY zamiast PLC w skojarzeniu z UVB aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt zdrowotny lub uniknąć jednego niekorzystnego (tj. brak poprawy lub niewielka poprawa)

- Autorzy analizy dodatkowo uwzględnili dane z badania Lowe 1991 dla nierandomizowanej grupy leczonej acytretyną w monoterapii. Dane te porównali z wyniki randomizowanego ramienia PLC+UVB tego badania. Nie wykazano różnic pomiędzy grupą ACY vs PLC+UVB w ocenie nasilenia choroby po 4,8 i 12 tygodniach badania.

5. ACY vs CsA

Wyniki skuteczności dla porównania ACY z cyklosporyna (CsA) przedstawiono w jednym badaniu eksperymentalnym Damasiewicz-Bodzek 2006. Oceniano czas trwania leczenia do remisji.

Badanie	Interwencja	Parametr/ czas obser.	Interwencja badana (ACY)	Interwencja kontrolna (CsA)	MD (95% CI)	IS
---------	-------------	-----------------------	--------------------------	-----------------------------	-------------	----

			Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
Damasie wicz-Bodzek 2006	ACY 0,3-0,5mg/kg/mc.	Czas trwania leczenia do remisji (dni) (b/d)	62,85	38,09	21	40,20	28,53	20	22,65(2,11;43,19)	tak

6. Wyniki na podstawie badań obserwacyjnych- łuszczycza

Autorzy analizy przedstawili wyniki badań obserwacyjnych. Dane z badania obserwacyjnego Kampitak 2006 oceniającego skuteczność dodania acytretyny do naświetlania UVB oceniono jako niskiej jakości wg GRADE ze względu na zastosowaną metodykę – badanie obserwacyjne. W badaniu Kampitak 2006 oceniającym skuteczność dodania acytretyny do UVB (interwencja ACY 25mg+UVB) w porównaniu z naświetlaniem UVB (interwencja kontrolna UVB), nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami dla liczby cykli leczenia do wystąpienia całkowitego ustąpienia zmian chorobowych.

Skuteczność leczenia ACY oceniano także w trwającym 52 tygodnie obserwacyjnym badaniu jednoramiennym Murray 1991. Jakość powyższych danych oceniono w skali GRADE jako niską. Wyraźną poprawę stanu zdrowia chorego wykazano u 52,4% pacjentów, średnią u 12,7% oraz niewielką u 19,0% chorych. Leczenie było nieskuteczne u 16% pacjentów. Wartość wskaźnika PASI zmniejszyła się o 57% po 12 tygodniach i o 76% po 52 tygodniach leczenia

Ocena skuteczności acytretyny względem komparatorów u chorych na zaburzenia rogowacenia

1) ACY vs PLC

Wyniki skuteczności ACY w porównaniu do PLC w monoterapii przedstawiono na podstawie badania z udziałem chorych na zaburzeniach rogowacenia skóry (chorzy na liszaj płaski)

W badaniu Laurberg 1991 oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie (całkowita remisja, brak zmian, nasilenie choroby oraz częstość występowania remisji całkowitej i niewielkiej poprawy dla dwóch ostatnich punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami).

Badanie	Interwencja	Parametr/czas obserwacji	Interwencja badana (ACY)			Interwencja kontrolna (PLC)			OR (95%CI)	RD(95%CI)	NNT (95%CI)
			n	%	N	n	%	N			
Laurberg 1991	ACY 30 mg	Całkowita remisja (8 tyg.)	12	42,9	28	3	9,7	31	7,00 (1,72;28,57)	0,33 (0,12;0,54)	4(2;9)
		Brak zmian (8 tyg.)	6	21,4	28	15	48,4	31	0,29 (0,09;0,91)	-0,27 (-0,50;0,04)	4 (2;25)
		Nasilenie choroby (8 tyg.)	1	4	28	8	26	31	0,11 (0,01;0,92)	-0,22 (-0,39;-0,05)	5(3;20)

2) Wyniki na podstawie badań obserwacyjnych - zaburzenia rogowacenia

Wyniki dotyczące skuteczności ACY w zaburzeniach rogowacenia skóry (m.in. choroba Dairera, rybia łuska, erytrodermia ichtiotyczna, łupież czerwony) przedstawiono w badaniu obserwacyjnym Zhang 2008. W czasie 58 tygodni terapii wyleczenie osiągnięto u 82,1% (N=28, n=23) chorych a znaczną poprawę stanu zdrowia u 17,9% (N=28, n=5)

Wyniki podsumowanie oceny skuteczności leczenia ciężkich postaci łuszczycy

Podsumowanie informacji – wyniki skuteczności leczenia ciężkich postaci łuszczycy

- 1) **ACY vs PLC** – skuteczność acytretyny w porównaniu z placebo oceniano na podstawie dwóch badań Lassus 1987 i Goldfarb 1988. Jakość danych w powyższych publikacji autorzy analiz ocenili w skali GRADE. Jakość informacji z badania Goldfarb 1988 oceniono jako średnią z uwagi na małą liczbę chorych i brak opisu metody randomizacji. Analogicznie oceniono dane z badania Lassus 1987- brak randomizacji.

Istotnie statystyczna różnica pomiędzy ACY vs PLC na korzyść ACY w zakresie:

- Odsetka początkowej wartości wskaźnika PASI po 9 tygodniach terapii dla dawek ACY 10 mg, 25mg, 50 mg (Lassus 1987)
- Zmiany wartości wskaźnika PASI dla ACY w dawce 50 mg po 26 tygodniach terapii (Lassus 1987)
- Liczby chorych wymagających leczenia miejscowego w czasie terapii ACY w dawce 25 mg podczas i ACY w dawce 50 mg w czasie 9 tygodni (Lassus 1987);
- Zmianie nasilenia nacieku w obrębie zmian po 8 tygodniach badania dla ACY w dawkach: 25 mg, 50 mg, 75 mg (Goldfarb 1988);
- Zmianie nasilenia zaczerwienienia po 8 tygodniach terapii dla ACY w dawce 75 mg (Goldfarb 1988);
- Zmianie nasilenie łuszczenia w obrębie zmian po 8 tygodniach dla ACY w dawce 50mg, 75 mg (Goldfarb 1988);
- Zmianie odsetka powierzchni skóry chorobowo zmienionej po 8 tygodniach dla ACY w dawce 75mg (Goldfarb 1988);
- Zmianie ogólnego stopnia nasilenia choroby po 8 tygodniach terapii dla ACY w dawkach 50mg, 75 mg (Goldfarb 1988);
- Częstości występowania pogorszenia stanu zdrowia chorego w czasie 8 tygodni ACY w dawce 50mg (Goldfarb 1988);

Istotnie statystyczna różnicę pomiędzy ACY vs PLC na korzyść PLC (Goldfarb 1988)w zakresie:

- Zmianie nasilenia nacieku w obrębie zmian po 8 tygodniach w przypadku ACY w dawce 10mg
 - Zmiany nasilenia łuszczenia w obrębie zmian po 8 tygodniach terapii w przypadku ACY w dawce 10mg
 - Częstość występowania braku zmiany stanu zdrowia chorego w przypadku ACY w dawce 10mg
- 2) **ACY+PUVA vs PLC+PUVA** – skuteczność oceniono na podstawie badań Sommerburg 1993, Saurat 1988 oraz Tanew 1991. Jakość danych w powyższych publikacji oceniono jako średnią ze względu na brak opisów randomizacji.

Istotnie statystyczna różnicę pomiędzy technologiami odnotowano na korzyść ACY+PUVA w zakresie:

- Oceny klinicznej po 6 tygodniach, czasie trwania leczenia do remisji (12tyg), remisji w czasie 8 tygodni wyniki z badania Saurat 1988;
 - odpowiedzi na leczenie po 8 tygodniach; całkowitej remisji po 8 tygodniach terapii wyniki z badania Sommerburg 1993
- 3) **ACY+UVB vs PLC+UVB** - skuteczność oceniono na podstawie badań eksperymentalnych Lowe 1991, Ruzicka 1990. Jakość danych z badań oceniono jako średnią, ze względu na brak opisu randomizacji.

Istotnie statystyczna różnicę pomiędzy technologiami odnotowano na korzyść ACY+UVB w zakresie:

- Oceny nasilenia choroby po 4,8 i 12 tygodniach terapii dla badania Lowe 1991
 - Odpowiedzi na leczenie; całkowitej remisji, wyraźnej poprawie; niewielkiej poprawie lub braku poprawy stanu zdrowia; pogorszeniu stanu zdrowia chorego dla wyników badania Ruzicka 1990
- 4) **ACY vs PLC+UVB** Autorzy analizy dodatkowo uwzględnili dane z badania Lowe 1991 dla nierandomizowanej grupy leczonej acytretyną w monoterapii. Dane te porównali z wyniki randomizowanego ramienia PLC+UVB tego badania Jakość danych z badań oceniono jako niska ze względu na porównanie wyników grupy randomizowanej i nierandomizowanej. Nie wykazano różnic pomiędzy grupą ACY vs PLC+UVB w ocenie nasilenia choroby po 4, 8 i 12 tygodniach badania.
- 5) **ACY vs CsA** – skuteczność oceniono na podstawie jednego badania Damsewicz-Bodzek 2006. Jakość danych z publikacji oceniono jako bardzo niską ze względu na brak randomizacji, zaślepienia i informacji o okresie obserwacji. Analizowano czas trwania leczenia do remisji choroby. Leczenie acytretyną do uzyskania remisji trwa dłużej niż leczenie z zastosowaniem cyklosporyny.

Wyniki podsumowanie oceny skuteczności leczenie ciężkich zaburzeń rogowacenia

Podsumowanie informacji – wyniki skuteczności leczenie ciężkich zaburzeń rogowacenia

Ocenę skuteczności ACY we wskazaniu zaburzenia rogowacenia dokonano w oparciu o wyniki dwóch badań Laurberg 1991 i Zhang 2008. Jakość wyników z powyższych publikacji oceniono jako średnią-badanie randomizowane, podwójnie zaślepione (Laurberg 1991) oraz niską-badanie jednoramienne (Zhang 2008). Wyniki skuteczności ACY w porównaniu do PLC w monoterapii przedstawiono na podstawie badania z udziałem chorych na zaburzeniach rogowacenia skóry (chorzy na liszaj płaski).

Wyniki z badania Laurberg 1991 wykazały istotną statystycznie różnicę w częstości występowania wyraźnej poprawy oraz dla braku zmiany stanu zdrowia. Leczenie z zastosowaniem acytretyny było skuteczne (wyższy odsetek chorych u których wystąpiła poprawa) oraz mniejszy odsetek pacjentów w przypadku, których nie odnotowano zmiany stanu zdrowia lub określone nasilenie objawów podczas 8 tygodni terapii. W zakresie częstości występowania remisji całkowitej oraz niewielkiej poprawy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dane z jednoramiennego badania Zhang 2008 wskazują, że podczas 52 tygodni terapii wyleczenie uzyskało 82,1% pacjentów oraz znaczącą poprawę stanu zdrowia u 17,9% chorych.

6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

nd

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono innych publikacji, które powinny, a nie zostały włączone do przeglądu systematycznego. Odnalezione wytyczne kliniczne zostały szczegółowo opisane w punkcie [4.Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej](#)

6.1.5.2. Bezpieczeństwo

6.1.5.2.1. Informacje z raportu

Do analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane z badań klinicznych: Lassus 1987, Goldfarb 1988, Sommerburg 1993, Saurat 1988, Tanew 1991, Lowe 1991, Ruzicka 1990

Charakterystyka poszczególnych badań opisana została w podrozdziale dotyczącym efektywności klinicznej.

Poniższe tabele zawierają dane podsumowujące bezpieczeństwo stosowania acytretyny w porównaniu z różnymi komparatorami.

Leczenie ciężkich postaci łuszczycy ACY vs PLACEBO

Badanie	Interwencja	Działanie niepożądane	Okres obserwacji (tyg)	Interwencja badana(ACY)			Interwencja kontrolna (PLC)			OR (95%CI)	RD(95%CI)	NNH (95%CI)
				n	%	N	n	%	N			
Lassus 1987	ACY 10mg	Działania niepożądane ogółem	9	15	83,3	18	9	47,4	19	5,56 (1,20; 25,71)	0,36 (0,08; 0,64)	2 (1; 12)
			26	17	85,0	20	11	55,0	20	4,64 (1,02; 21,00)	0,30 (0,03; 0,57)	3 (1; 33)
	ACY 25mg		9	16	94,1	17	9	47,4	19	17,78 (1,95;162,37)	0,47 (0,22; 0,72)	2 (1; 4)
			26	19	95,0	20	11	55,0	20	15,55 (1,73; 139,65)	0,40 (0,16; 0,64)	2 (1; 6)
	ACY 50 mg		9	17	94,4	18	9	47,4	19	18,89 (2,07; 171,96)	0,47 (0,22; 0,72)	2 (1; 4)
			26	20	100,0	20	11	55,0	20	33,87 (1,80; 636,88)	0,45 (0,23; 0,67)	2 (1; 4)
Goldfarb 1988	ACY 25mg	Suchość błony śluzowej nosa	8	2	50,0	4	0	0,0	12	72,65 (2,65; 1995,52)	0,50 (0,05; 0,95)	2 (1; 20)
Lassus 1987			9	4	23,5	17	1	5,3	19	5,54 (0,55; 55,49)	n/d	n/d
Metaanaliza (jw.)			8, 9	6	28,6	21	1	3,2	31	8,66 (1,71; 44,03)	0,26 (0,05; 0,48)	3 (2; 20)

Lassus 1987			26	6	30,0	20	1	5,0	20	8,14 (0,88; 75,48)	n/d	n/d
Goldfarb 1988	ACY 50mg	Suchość błony śluzowej nosa	8	4	36,4	11	0	0,0	12	11,26 (1,36; 92,95)	0,36 (0,07; 0,66)	2 (1; 14)
Lassus 1987			9	4	22,2	18	1	5,3	19	5,14 (0,52; 51,29)	n/d	n/d
Metanali za (jw.)			8, 9	8	27,6	29	1	3,2	31	6,38 (1,58; 25,75)	0,24 (0,06; 0,42)	4 (2; 16)
Lassus 1987			26	7	35,0	20	1	5,0	20	10,23(1,12;93,34)	0,30(0,07;0,53)	3(1;14)
Goldfarb 1988			ACY 75 mg	Suchość bł.śluzowej nosa	8	3	60,0	5	0	0,0	12	48,70 (3,42; 692,75)
Lassus 1987	ACY 10 mg	Suchość warg	9	15	83,3	18	5	26,3	19	14,00 (2,81; 69,76)	0,57 (0,31; 0,83)	1 (1; 3)
			26	16	80,0	20	6	30,0	20	9,33 (2,18; 39,96)	0,50 (0,23; 0,77)	2 (1; 4)
	ACY 25 mg	Suchość warg	9	13	76,5	17	5	26,3	19	9,10 (2,00; 41,45)	0,50 (0,22; 0,78)	2 (1; 4)
			26	17	85,0	20	6	30,0	20	13,22 (2,79; 62,67)	0,55 (0,30; 0,80)	1 (1; 3)
	ACY 50 mg	Suchość warg	9	16	88,9	18	5	26,3	19	22,40 (3,74; 134,14)	0,63 (0,38; 0,87)	1 (1; 2)
			26	19	95,0	20	6	30,0	20	44,33 (4,78; 410,94)	0,65 (0,43; 0,87)	1 (1; 2)
Goldfarb 1988	ACY 25mg	Zapalenie warg	8	4	100,0	4	3	25,0	12	24,43 (1,03;580,63)	0,75 (0,39; 1,11)	1 (0; 2)
	ACY 50mg			11	100,0	11	3	25,0	12	62,43 (2,85; 1365,52)	0,75 (0,48; 1,02)	1 (0; 2)
Lassus 1987	ACY 50mg	Suchość skóry nie zajętej chorobą	9	10	55,6	18	4	21,1	19	4,69 (1,11; 19,83)	0,35 (0,05; 0,64)	2 (1; 20)
			26	15	75,0	20	5	25,0	20	9,00 (2,15; 37,66)	0,50 (0,23; 0,77)	2 (1; 4)
Lassus 1987	ACY 50mg	Retinoidowe zapalenie skóry	9	4	22,2	18	0	0,0	19	9,42 (1,21; 72,99)	0,22 (0,02; 0,43)	4 (2; 50)
			26	5	25,0	20	0	0,0	20	9,29 (1,46; 59,09)	0,25 (0,05; 0,45)	4 (2; 20)
Lassus 1987	ACY 50mg	Suchość skóry nie zajętej chorobą	26	7	35,0	20	0	0,0	20	10,63 (2,12; 53,21)	0,35 (0,13; 0,57)	2 (1; 7)
Goldfarb 1988	ACY 25 mg	świąd	8	2	50,0	4	0	0,0	12	72,65 (2,65; 1995,52)	0,50 (0,05; 0,95)	2 (1; 20)
Lassus 1987			9	5	29,4	17	1	5,3	19	7,50 (0,78; 72,44)	n/d	n/d
Metanali za (jw.)			8, 9	7	33,3	21	1	3,2	31	9,46 (2,04; 43,88)	0,31 (0,08; 0,53)	3 (1; 12)
Lassus 1987	ACY 50 mg	Wypadanie włosów	9	6	33,3	18	0	0,0	19	10,88 (1,94; 61,08)	0,33 (0,11; 0,56)	3 (1; 9)
			26	15	75,0	20	2	10,0	20	27,00 (4,57; 159,66)	0,65 (0,42; 0,88)	1 (1; 2)
Lassus 1987	ACY 50 mg	Złuszczenie naskórka stóp i dłoni	8	7	63,6	11	2	16,7	12	8,75 (1,24; 61,68)	0,47 (0,12; 0,82)	2 (1; 8)

Powyżej przedstawiono wyniki istotne statystycznie. Wyniki nie istotne statystycznie dotyczyły: częstości występowania zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, częściowo częstości występowania zaburzeń obrębie błon śluzowych, częściowo częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej oraz zaburzeń w miejscu podania. Nie odnotowano

wyników istotnych statystycznie zakresie częstości występowania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych oraz utraty chorych z badania z powodu działań niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane przedstawione w badaniach Lassus 1987 oraz Goldfarb 1988 dla porównania acytretyny z placebo wynikały z efektu klasy retinoidów do której należy acyretyna. Obserwowano suchość i świąd błon śluzowych, obejmująca usta, jamę ustną, spojówki i błonę śluzową nosa na niekorzyść acytretyny.

ACY+PUVA vs PLC+PUVA

Badanie	Interwencja	Działanie niepożądane	Okres obserwacji (tyg)	Interwencja badana(ACY)			Interwencja kontrolna (PLC)			OR (95%CI)	RD(95%CI)	NNH (95%CI)
				n	%	N	n	%	N			
Sommerburg 1993	ACY 50 mg, 25 mg +PUVA	Działania niepożądane wymagające leczenia	8	28	70,0	40	20	46,5	43	2,68 (1,09; 6,62)	0,23a (0,03; 0,44)	4 (2; 33)
Saurat 1988	ACY 50 mg, 25 mg +PUVA	Działania niepożądane o ciężkim nasileniu	12	14	70,0	20	3	13,6	22	14,78 (3,14; 69,51)	0,56a (0,32; 0,81)	1 (1; 3)
Tanew 1991	ACY 1 mg/kg mc. +PUVA	Suchość błony śluzowej nosa	11	17	56,7	30	9	30,0	30	3,05 (1,05; 8,84)	0,27a (0,03; 0,51)	3 (1; 33)
		Suchość lub zapalenie warg	11	29	96,7	30	18	60,0	30	19,33 (2,31; 161,57)	0,37 (0,18; 0,55)	2 (1; 5)

Powyżej przedstawiono wyniki istotne statystycznie dotyczące porównania acytretyny z placebo w terapiach skojarzonych z PUVA. Wszystkie statystycznie istotne różnice odnotowano na korzyść PLC+PUVA (wyższa szansa na wystąpienie działań niepożądanych po stronie acytretyny). W przypadku pozostałych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania.

ACY+UVB vs PLC+UVB

Badanie	Interwencja	Działanie niepożądane	Okres obserwacji (tyg)	Interwencja badana(ACY)			Interwencja kontrolna (PLC)			OR (95%CI)	RD(95%CI)	NNH (95%CI)
				n	%	N	n	%	N			
Lowe 1991	ACY 50 mg+UVB	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	12	8	50,0	16	2	11,1	18	8,00 (1,37; 46,81)	0,39 (0,10; 0,67)	2 (1; 10)
Ruzicka 1990	ACY 35 mg, 25 mg+UVB	Suchość błony śluzowej nosa	8	15	37,5	40	6	15,8	38	3,20 (1,08; 9,44)	0,22 (0,03; 0,41)	4 (2; 33)
Lowe 1991	ACY 50 mg+UVB	Suchość warg	12	15	93,8	16	6	33,3	18	30,00 (3,17; 284,34)	0,60 (0,36; 0,85)	1 (1; 2)
Ruzicka 1990	25 mg+UVB	Suchość lub zapalenie warg	8	32	80,0	40	19	50,0	38	4,00 (1,47; 10,90)	0,30 (0,10; 0,50)	3 (2; 10)
	25 mg+UVB	Zapalenie spojówek	8	6	15,0	40	0	0,0	38	8,05 (1,54; 42,14)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)
Lowe 1991	ACY 50 mg+UVB	Łysienie	12	4	25,0	16	0	0,0	18	10,36 (1,32; 81,18)	0,25 (0,03; 0,47)	4 (2; 33)
Lowe 1991	ACY 50 mg+UVB	Złuszczenie naskórka	12	5	31,3	16	0	0,0	18	11,22 (1,72; 73,07)	0,31 (0,08; 0,55)	3 (1; 12)
Lowe 1001	ACY 50 mg+UVB	Zmiany paznokci	12	5	31,3	16	0	0,0	18	11,22 (1,72; 73,07)	0,31 (0,08; 0,55)	3 (1; 12)

Ocenę bezpieczeństwa acytertyny z porównaniu z placebo w terapiach skojarzonych z UVB przeprowadzono na podstawie danych z badań Ruzicka 1990 i Lowe 1991. W tabeli powyżej przedstawiono jedynie wyniki istotne statystycznie na korzyść PLC+UVB (wyższa szansa na wystąpienie działań niepożądanych po stronie acytertyny). W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania.

Zaburzenia rogowacenia

ACY vs PLACEBO

Badanie	Interwencja	Działanie niepożądane	Okres obser (tyg)	Interwencja badana(ACY)			Interwencja kontrolna (PLC)			OR (95%CI)	RD (95%CI)	NNH (95%CI)
				n	%	N	n	%	N			
Laurberg 1991	ACY 30 mg	Działania niepożądane ogółem	8	28	87,5	32	17	51,5	33	6,59 (1,89;23,01)	0,36 (0,15;0,57)	2 (1; 6)
		Suchość błony śluzowej jamy ustnej	8	21	65,6	32	9	27,3	33	5,09 (1,77;14,66)	0,38 (0,16;0,61)	2 (1; 6)
		Suchość błony śluzowej nosa	8	20	62,5	32	10	30,3	33	3,83 (1,37;10,75)	0,32 (0,09; 0,55)	3 (1; 11)
		Suchość lub zapalenie warg	8	27	84,4	32	11	33,3	33	10,80 (3,26;35,77)	0,51 (0,31; 0,71)	1 (1; 3)
		Suchość skóry	8	17	53,1	32	7	21,2	33	4,21 (1,42;12,47)	0,32 (0,10; 0,54)	3 (1; 10)
		Wypadanie włosów	8	5	15,6	32	0	0,0	33	8,73 (1,43;53,38)	0,16 (0,02; 0,29)	6 (3; 50)
		Złuszczenie naskórka stóp i dłoni	8	14	43,8	32	3	9,1	33	7,78 (1,96;30,83)	0,35 (0,15; 0,54)	2 (1; 6)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii ACY w porównaniu z PLC u chorych na zaburzenia rogowacenia skóry przedstawiono w badaniu Laurberg 1991. Istotne statystycznie różnice w częstości występowania działań niepożądanych w czasie 8 tygodni przedstawiono powyżej. Wszystkie odnotowane działania niepożądane były na korzyść PLC (wyższa szansa na wystąpienie działań niepożądanych po stronie acytertyny). W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez autorów analiz została przygotowana w oparciu zestawienie działań niepożądanych z Charakterystyki Produktu Leczniczego, dokumentu PSUR dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny, jednoramiennych badań obserwacyjnych: Kamipitak 2006, Hu 2004, Murray 1991, Roenigk 1999, Kullavanijaya 1993, Zhang 2008.



2. Kampitak 2006 – ocena bezpieczeństwa ACY+UVB względem UVB badanie obserwacyjne, wskazanie leczenie łuszczycy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w utracie chorych z badania z powodu działań niepożądanych.
3. Hu 2004, Murray 1991, Roenigk 1999 – ocena bezpieczeństwa ACY u chorych na łuszczycę, badania jednoramiennie. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia w obrębie błon śluzowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu nerwowego oraz nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych. Z powodu działań niepożądanych u 22,2% uczestników badania Murray 1991 po czasie 52 tygodniu i 14,8% z badania Roenigk 1999 przerwało udział w badaniu w czasie 104 tygodni.
4. Zhang 2008 – ocena bezpieczeństwa stosowania ACY w czasie 58 tygodni jednoramiennie badanie obserwacyjne. Do najczęściej raportowanych należały: zaburzenia w obrębie błon śluzowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych. Suchość lub zapalenie warg wystąpiły u 46,4% chorych, zwiększenie kruchości skóry u 35,7% zaburzenia poziomu alkalicznej fosfatazy u 25% zaburzenia czynności wątroby i suchość błony śluzowej jamy ustnej u 21,4%
5. Kullavanijaya 1993 – ocena bezpieczeństwa ACY u chorych na łuszczycę lub zaburzenia rogowacenia skóry na podstawie badania obserwacyjnego jednoramiennego, trwającego 52 tygodnie. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane to: zaburzenia w obrębie błon śluzowych, skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Suchość warg wystąpiła u 85% chorych, złuszczenie naskórka dłoni i stóp lub naskórka oraz suchość skóry u odpowiednio 65%, 40% i 30%.

Wyniki podsumowanie oceny bezpieczeństwa leczenie ciężkich postaci łuszczycy i ciężkich zaburzeń rogowacenia

ACY vs PLC - Zdarzenia niepożądane przedstawione w badaniach Lassus 1987 oraz Goldfarb 1988 dla porównania acyretyny z placebo w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy wynikały z efektu klasy retinoidów do której należy acyretyna. Obserwowano suchość i świąd błon śluzowych, obejmująca usta, jamę ustną, spojówki i błonę śluzową nosa na niekorzyść acyretyny. Różnicę w bezpieczeństwie terapii na korzyść PLC (częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie acyretyny) wykazano w częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 9 i 26 tygodni (ACY 10 mg, 25 mg, 50 mg)

ACY+PUVA vs PLC+PUVA - Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść PLC+PUVA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia w czasie 8 tygodni terapii, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu podczas 12 tygodni terapii, suchość błony śluzowej nosa, suchość lub zapalenie warg lub złuszczenie naskórka w czasie 11 tygodni.

ACY+UVB vs PLC+UVB – wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść PLC+UVB w porównaniu do ACY+UVB w częstości występowania: suchości błony śluzowej jamy ustnej, suchości błony śluzowej nos, suchości warg, złuszczenia naskórka lub zmian paznokci w czasie 12 tygodni.

ACY vs PLC – bezpieczeństwo ACY w porównaniu z PLC u chorych na zaburzenia rogowacenia skóry oceniono na podstawie danych z badania Laurberg 1991. Istotną statystycznie różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 8 tygodni na korzyść PLC wykazano w przypadku: działań niepożądanych ogółem, suchości błony śluzowej jamy ustnej, nosa, suchości lub zapalenia warg, suchości skóry, złuszczenia naskórka dłoni i stóp.

Wyniki badania obserwacyjne bezpieczeństwo ACY – bezpieczeństwo praktyczne analizowano na podstawie badań Hu 2005, Murray 1991, Roenigk 1999 oraz Kampitak 2006. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaburzenie w obrębie błon śluzowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu nerwowego i nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych.

6.1.5.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

6.1.5.2.2. Inne odnalezione informacje

Podczas wyszukiwania informacji z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzonego na potrzeby niniejszej oceny przedstawiono aktualne informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Neotigason®, strony internetowej FDA

oraz dane o realizacji planu minimalizacji ryzyka (zarządzanie ryzykiem) o które wystąpiono do podmiotu odpowiedzialnego.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Neotigason®

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu Neotigason jest przeciwwskazane:

- u kobiet w ciąży, gdyż preparat Neotigason wykazuje silne działanie teratogenne,
- u kobiet w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6),
- u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują one skutecznej antykoncepcji na 4 tygodnie przed rozpoczęciem, w trakcie oraz przez 2 lata po zakończeniu leczenia oraz nie spełniają specjalnych wymagań wymienionych poniżej w punkcie 4.4,
- u pacjentów ze znacznie upośledzoną czynnością wątroby lub nerek oraz u pacjentów z przewlekłe zwiększonym stężeniem lipidów w osoczu,
- jednocześnie z tetracyklinami, gdyż może to spowodować wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego,
- równocześnie z metotreksatem, gdyż wykazano zwiększone ryzyko zapalenia wątroby w trakcie jednoczesnego leczenia metotreksatem i etretynatem,
- jednocześnie z preparatami zawierającymi witaminę A lub innymi retynoidami, ze względu na ryzyko wystąpienia hiperwitaminozy A,
- w nadwrażliwości na acytretynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą występującą w kapsułkach preparatu Neotigason,
- w nadwrażliwości na inne retynoidy.

Przeciwwskazane jest oddawanie krwi przez pacjentów w trakcie oraz do roku po zakończeniu leczenia preparatem Neotigason, gdyż kobiety w wieku rozrodczym, w razie konieczności przetoczenia krwi, nie powinny otrzymywać krwi od pacjentów leczonych preparatem Neotigason.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Neotigason działa teratogenicznie (uszkadza płód).

Stosowanie acytretyny u kobiet w wieku rozrodczym jest przeciwwskazane, jeśli nie są spełnione wszystkie wymienione poniżej wymagania.

1. U pacjentki występuje ciężka postać łuszczycy lub ciężkie zaburzenie rogowacenia skóry, odporne na inne metody leczenia.
2. Pacjentka rozumie zalecenia lekarza i zobowiązuje się ich ściśle przestrzegać.
3. Pacjentka jest zdolna do stosowania skutecznych metod antykoncepcji.
4. Pacjentka rozumie i akceptuje konieczność stosowania w sposób ciągły skutecznej antykoncepcji, zaczynając od 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, podczas całego okresu leczenia oraz przez 2 lata po zakończeniu leczenia preparatem Neotigason. Skuteczną antykoncepcję powinny też stosować kobiety z niepłodnością w wywiadzie.
5. Terapię można rozpocząć dopiero w 2-3 dniu następczej, normalnej menstruacji po rozpoczęciu stosowania antykoncepcji.
6. U pacjentki uzyskano negatywny wynik testu ciążowego przeprowadzonego w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia preparatem Neotigason (zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych testów ciążowych co miesiąc w czasie całego okresu leczenia).
7. W przypadku zajścia w ciążę pomimo stosowania antykoncepcji w trakcie terapii i do 2 lat po zakończeniu leczenia preparatem Neotigason, zachodzi bardzo wysokie ryzyko ciężkich wad rozwojowych płodu (np. odmóżdzenie). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia preparatem Neotigason lekarz jest obowiązany poinformować pacjentkę pisemnie i ustnie o wszystkich środkach ostrożności jakie należy przedsięwziąć, o ryzyku bardzo poważnego uszkodzenia płodu w przypadku ich nieprzestrzegania oraz możliwych konsekwencjach zajścia w ciążę w trakcie leczenia i w czasie do 2 lat po zakończeniu leczenia.
8. Takie same środki ostrożności, dotyczące stosowania metod antykoncepcyjnych w sposób ciągły, obowiązują w przypadku każdego ponownego leczenia preparatem Neotigason, niezależnie od długości przerwy w terapii. Skuteczna antykoncepcja musi być kontynuowana przez 2 lata od zakończenia każdego cyklu leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny spożywać alkoholu w trakcie leczenia preparatem Neotigason i przez dwa miesiące po zakończeniu leczenia. Badania kliniczne wykazały, że równoczesne przyjmowanie acytretyny i etanolu może powodować powstawanie etretynatu. Mechanizm tego działania nie został ustalony i nie stwierdzono, jakie inne substancje mogą brać udział w powyższej reakcji. Spożywanie alkoholu jest przeciwwskazane również przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia acytretyną. Przed rozpoczęciem terapii preparatem Neotigason oraz co 1 - 2 tygodnie w ciągu pierwszych dwóch miesięcy, następnie co 3 miesiące przez cały okres leczenia należy monitorować czynność wątroby, a w przypadku nieprawidłowych wyników testów biochemicznych - co tydzień. Jeśli czynność wątroby nie powraca do normy lub nadal się pogarsza należy przerwać leczenie. W tych przypadkach zalecane jest kontrolowanie czynności wątroby przez co najmniej trzy miesiące po zakończeniu leczenia preparatem Neotigason. Należy kontrolować stężenie

cholesterolu i trójglicerydów w osoczu (na czczo), zwłaszcza u pacjentów z grup podwyższonego ryzyka (zaburzenia metabolizmu lipidów, cukrzyca, otyłość, alkoholizm) i podczas długotrwałej terapii. U pacjentów z cukrzycą retynoidy mogą zarówno polepszyć jak i pogorszyć tolerancję glukozy, dlatego we wczesnej fazie leczenia należy częściej niż zwykle badać stężenie glukozy w surowicy.

Wykazano, że acytretyna stosowana u zwierząt w dużych dawkach (przekraczających dawki stosowane u ludzi) wpływa na kości. Z uwagi na to, że u ludzi podczas długotrwałego leczenia etetrynatem występowały hiperostoza i zwapnienia pozakostne, mogą też one wystąpić u pacjentów leczonych acytretyną. Ze względu na to, że podczas długotrwałego leczenia etetrynatem odnotowano przypadki zmian kostnych u dzieci, w tym przedwczesne zrastanie nasad kości, hiperostozę i zwapnienia pozakostne, zmiany te mogą wystąpić również podczas leczenia dzieci acytretyną. Dlatego

Neotigason nie jest zalecany do leczenia dzieci. Jeżeli w szczególnych przypadkach zostanie podjęte leczenie acytretyną dziecka, dziecko musi być monitorowane ze względu na nieprawidłowości mięśniowo-szkieletowe.

U dorosłych leczonych długotrwanie preparatem Neotigason należy okresowo przeprowadzać badania mające na celu wykrycie ewentualnych zaburzeń kostnienia. Wszyscy pacjenci, u których podczas leczenia acytretyną występują nietypowe objawy mięśniowo-szkieletowe, powinni być szybko i starannie przebadani w celu wykluczenia zaburzeń kości związanych ze stosowaniem acytretyny. U pacjentów z objawami takich zaburzeń, należy niezwłocznie i całkowicie wykluczyć ich związek z leczeniem acytretyną. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnych zaburzeń kości i stawów, leczenie preparatem Neotigason należy przerwać. U dzieci należy ściśle kontrolować parametry wzrostu i kostnienia. Neotigason może powodować pogorszenie widzenia w nocy. Należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe (solaria), gdyż retynoidy nasilają działanie promieniowania UV. Należy podkreślić, że do chwili obecnej nie są znane wszystkie długotrwałe efekty leczenia preparatem Neotigason.

4.6 Ciąża i karmienie piersią

Ciąża Stosowanie acytretyny w okresie ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane.

Neotigason wykazuje silne działanie teratogenne.

Przyjmowanie preparatu Neotigason jest przeciwwskazane:

- w czasie ciąży,
- u kobiet mogących zajść w ciążę w trakcie i w okresie dwóch lat od zakończenia przyjmowania preparatu,
- u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym.

W przypadku zajścia w ciążę w czasie lub w okresie dwóch lat od zakończenia terapii ryzyko urodzenia zdeformowanego dziecka jest bardzo wysokie, niezależnie od dawki leku i czasu trwania kuracji. Narażenie płodu na kontakt z preparatem jest zawsze połączone z ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych.

Karmienie piersią

Stosowanie preparatu Neotigason jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.

punkt 4.8 Działania niepożądane

- Większość z klinicznych działań niepożądanych preparatu Neotigason jest zależna od dawki, a preparat jest zazwyczaj dobrze tolerowany w dawkach zalecanych. Jednakże dawka toksyczna preparatu Neotigason jest zbliżona do dawki terapeutycznej i u większości pacjentów niektóre działania niepożądane występują podczas rozpoczynania leczenia, zwłaszcza, kiedy dawka jest dostosowywana. Działania niepożądane zazwyczaj ustępują po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia.
- Zaleca się, aby poinformować pacjentów przed rozpoczęciem leczenia o (najczęściej występującym) oddziaływaniu preparatu na skórę i błony śluzowe.
- Obserwowano suchość błon śluzowych, czasami z nadżerką, obejmująca usta, jamę ustną, spojówki i błonę śluzową nosa. Suchość skóry może być połączona z łuszczeniem, ściętnieniem skóry oraz wystąpieniem rumienia (zwłaszcza na twarzy) i świądu.
- Odnotowano także łuszczenie się skóry na dłoniach i podeszwach stóp, katar, krwawienie z nosa i osłabienie naskórka jak również osłabienie paznokci i zanokcicę.
- Rzadko obserwowano ziarniniaka ropotwórczego. Suchość spojówek może prowadzić do średnio nasilonej do ciężkiej postaci zapalenia spojówek lub kseroftalmii oraz powodować w konsekwencji nietolerancję soczewek kontaktowych. Stan taki można łagodzić poprzez nawilżenie oka za pomocą „sztucznych łez” lub antybiotykami do miejscowego stosowania.
- Bardzo rzadko występowała wysypka pęcherzowa lub nieprawidłowy wzrost włosów. Może wystąpić ściętnienie włosów i miejscowe łysienie, które jest zauważalne po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i odwracalne po zakończeniu leczenia preparatem Neotigason - zwykle po 6 miesiącach od zaprzestania leczenia. Odnotowano zwiększoną liczbę przypadków drożdżakowego zapalenia sromu i pochwy (kandydoza) podczas leczenia acytretyną.

- Bardzo rzadko obserwowano obrzęk obwodowy. Rzadko u pacjentów występowały reakcje nadwrażliwości na światło.
- Niezbyt często występowały niespecyficzne objawy takie jak nudności, ból głowy, złe samopoczucie, senność, pocenie się i zapalenie dziąseł.
- Mogą także wystąpić bóle mięśni i stawów oraz związane z tym zmniejszenie tolerancji na wysiłek fizyczny. Obserwowano łagodną postać nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Pacjenci u których występują ciężkie bóle głowy, nudności, wymioty i zaburzenia widzenia powinni niezwłocznie odstawić preparat Neotigason i poddać się badaniom i opiece neurologicznej.
- Bardzo rzadko podczas leczenia preparatem Neotigason, występowało niewyraźne widzenie oraz problemy z widzeniem nocnym. Leczenie podtrzymujące może powodować nadmierny rozrost kości i zwapnienia pozaszkieletowe, które obserwowano podczas długotrwałej terapii ogólnoustrojowej innymi retinoidami.
- Może także wystąpić zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych w surowicy. W przypadku znaczącego zwiększenia stężenia może okazać się konieczne zmniejszenie dawki bądź przerwanie leczenia. Rzadko występowała żółtaczka lub zapalenie wątroby.
- Zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy powyżej wartości uznanej za prawidłową obserwowano zwłaszcza w przypadku czynników predysponujących, tj. zaburzenia lipidów występujące w przeszłości w rodzinie, otyłość, nadużywanie alkoholu, cukrzyca lub palenie papierosów.
- Zmiany są zależne od dawki i mogą być kontrolowane za pomocą diety (włączając ograniczenie spożywania alkoholu) i (lub) przez zmniejszenie dawki preparatu Neotigason.

Podczas wyszukiwania na stronach FDA odnaleziono opracowanie będące krótkim przewodnikiem dla pacjentek dotyczące potencjalnych zagrożeń związanych z terapią acytetyną.

link: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089133.pdf> (data dostępu 06.04.2012 r.)



[REDACTED]

6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono analizę ekonomiczną przekazaną przez podmiot odpowiedzialny: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.3. Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych)

6.2.4. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych)

6.2.5. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

[Redacted text block]

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<http://aotm.gov.pl/index.php?id=560>

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.5.1. *Informacje z raportu*

6.2.5.2. *Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej*

6.2.5.3. *Inne odnalezione informacje*

[Redacted text block]

6.3. *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport podmiotu odpowiedzialnego:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.1. Metodologia oceny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

[Redacted text block]

⁴ Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-sierpień 2011) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4676>

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM

6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

6.3.4.1. Informacje z raportu

6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM

6.3.4.3. Informacje z innych źródeł

Nie odnaleziono innych analiz wpływu na budżet (lub wpływu na system ochrony zdrowia) dotyczących finansowania acytretyny ze środków publicznych w innych krajach.

6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

[Redacted text block]

7. Podsumowanie

7.1. Przestanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]


[Redacted]

<http://aotm.gov.pl/index.php?id=560>

[Redacted]

7.2. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Stanowisko
[Redacted]	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none">• Acytretyna jest jedynym retinoidem podawanym ogólnie w leczeniu łuszczycy. Jest lekiem skutecznym w terapii umiarkowanych i ciężkich postaci najczęstszej postaci łuszczycy, jaką jest łuszczycyca plackowata.• Acytretyna jest lekiem pierwszego rzutu w ciężkich postaciach łuszczycy, takich jak łuszczycyca krostkowa uogólniona. Jest także skuteczna w łuszczycy erytrodermicznej.• Acytretyna w połączeniu z PUVA-terapią (tzw. Re-PUVA) jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia łuszczycy plackowatej.• Acytretyna jest w zasadzie jedynym lekiem ogólnym zarejestrowanych do stosowania w chorobach przebiegających z zaburzeniami rogowacenia, w tym we wszystkich postaciach rybich łusek. <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none">• W mojej opinii nie istnieją argumenty przemawiające za nieumieszczeniem acytretyny na liście leków refundowanych (lek nie ma odpowiedniego zamiennika). <p>Własne stanowisko:</p> <p>Leczenie łuszczycy o umiarkowanym i ciężkim przebiegu stanowi trudny problem kliniczny. Obecnie dostępnych w Polsce jest zaledwie kilka metod leczenia ogólnego: leczenie PUVA, metotreksatem, cyklosporyną czy acytretyną (leki biologiczne obecnie praktycznie nie są refundowane, a przez to są niedostępne dla zdecydowanej większości</p>

	<p>pacjentów w Polsce), tym samym uzyskanie zadowalającej poprawy u wielu pacjentów jest często trudne lub wręcz niemożliwie do uzyskania. Ponadto występujące działania niepożądane powodują, że na przestrzeni lat u wielu pacjentów trzeba rezygnować ze skutecznych dotąd metod terapii. Uszczuplenie już i tak niewielkiej grupy leków dostępnych dla chorych na łuszczycę (poprzez zaniechanie refundowania acytretyny) spowoduje, że znacznemu pogorszeniu ulegnie opieka nad pacjentami chorymi na łuszczycę w Polsce. Ponadto część pacjentów stosujących do tej pory ten lek może zaprzestać leczenia z uwagi na wysoki koszt terapii, co z kolei będzie skutkowało nawrotami choroby. Chorzy tacy będą niejednokrotnie wymagali leczenia szpitalnego, co będzie pociągać za sobą wzrost wydatków na opiekę medyczną tych chorych (koszt leczenia szpitalnego, koszt absencji chorobowej itd.). Pragnę jednocześnie podkreślić, że w Polsce nadal nie są refundowane leki biologiczne, które w większości krajów wysoko rozwiniętych, do których obecnie zaliczana jest także Polska, stanowią podstawę leczenia tej grupy chorych.</p> <p>Acytretyna jest też jedyną metodą leczenia ciężkich postaci zaburzeń rogowacenia. Cofnięcie refundacji tego leku spowoduje, że większość chorych z tymi jednostkami chorobowymi zostanie pozbawionych możliwości skutecznej terapii.</p> <p>W moim przekonaniu finansowanie leczenia acytretyną jest w pełni uzasadnione.</p>
	<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acytretyna jest obecnie jedynym retinoidem aromatycznym do stosowania ogólnego w leczeniu łuszczycy i zaburzeń rogowacenia skóry. Jej wysoka skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych. • W monoterapii acytretyna jest wybitnie skuteczna w leczeniu łuszczycy krostkowej i bardzo skuteczna w erytrodermii łuszczycowej. • W leczeniu skojarzonym acytretyna jest stosowana z: fototerapią (UVA1, PUVA, UVB 311 nm, PUVB): dołączenie acytretyny do fototerapii pozwala na zmniejszenie dawki stosowanej fototerapii o około 50% (wyrażonej w J/cm²), zmniejszenie kumulacyjnej dawki promieniowania (zapewnia mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych np. karcynogenezy), zmniejszenie liczby naświetlań prowadzi do szybszego osiągnięcia efektów leczenia poprzez uzyskanie ustąpienia zmian oraz zmniejszenie dawki acytretyny. • Acytretyna jest stosowana z innymi lekami systemowymi w następujących schematach leczenia: <ol style="list-style-type: none"> 3. w terapii sekwencyjnej z cyklosporyną: stosowanie acytretyny pozwala ograniczyć nasilenie działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną, przede wszystkim działania nefrotoksycznego cyklosporyny (acytretyna jest zwykle lepiej tolerowana i pozwala na utrzymanie dłuższej remisji) 4. w terapii rotacyjnej z metotreksatem: stosowanie acytretyny pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności związanej ze stosowaniem metotreksatu dzięki zmniejszeniu ryzyka skumulowania jego dawki. <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Według mojej wiedzy nie znajduję argumentów przemawiających za niefinansowaniem acytretyny ze środków publicznych. <p>Własne stanowisko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie łuszczycy oraz zaburzeń rogowacenia skóry prowadzi do remisji zmian, nie zaś do stałego ich wyleczenia, w związku z tym jest prowadzone przez całe życie chorego. Odstawienie leczenia przez chorego z powodów finansowych, bezsprzecznie doprowadzi do nasilenia zmian chorobowych, jak również może prowadzić do znaczącego obniżenia jakości jego życia i wycofania się z życia zawodowego. Uważam, że ograniczenie dostępności do leczenia acytretyną może spowodować zmianę w obecnie stosowanych schematach leczenia (rotacyjne, sekwencyjne) i tym samym doprowadzić do zwiększenia liczby działań niepożądanych związanych z kumulacją dawek innych stosowanych leków systemowych (np. cyklosporyna, metotreksat) lub naświetlań. • Uważam, że acytretyna jest ważną technologią medyczną, mającą swoje miejsce w schematach terapeutycznych stosowanych w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy i zaburzeń rogowacenia skóry. W moim przekonaniu finansowanie leczenia acytretyną jest w pełni uzasadnione i oczekiwane zarówno przez środowisko pacjentów, jak i lekarzy.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

1. Przedmiot zlecenia

Przygotowanie rekomendacji w sprawie usunięcia albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum) – pismo znak: MZ-PLE-460-8365-233/GB/10 z dnia 29 marca 2010 r. Tryb zlecenia: art. 31 e, f, h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

2. Problem zdrowotny

Zlecenie MZ dotyczy dwóch problemów zdrowotnych tj. leczenie łuszczycy oraz leczenia ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry.

Łuszczyca jest jednym z częstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% populacji w Polsce, Europie i USA), o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia śladu. W patogenezie choroby, oprócz nie do końca wyjaśnionej skłonności genetycznej, rolę grają procesy immunologiczne i autoimmunologiczne powodujące aktywację limfocytów T z udziałem wielu prozapalnych cytokin. Łuszczyca najczęściej występuje wśród rasy białej, a najrzadziej u rasy czarnej. Najczęstsze występowanie notuje się w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji), umiarkowane natomiast w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2-3% populacji). Terapia łuszczycy nie powoduje wyleczenia choroby, a jedynie doprowadza do remisji zmian. Jest kontynuowana z przerwami do końca życia chorego. Leczenie przebiega w kilku etapach. W pierwszym etapie stosowane są leki złuszczące powodujące usunięcie łuski, kolejno są wprowadzane leki redukujące stan zapalny naskórka i proliferację. Najczęściej stosowane są fototerapia (UVA i UVB), fotochemioterapia (PUVA-bath), metotreskat, cyklosporyna A, retinoidy oraz acytretyna. W związku z poznaniem immunogenetycznej patogenetyki łuszczycy znaczącą rolę odgrywają leki biologiczne wyprodukowane z zastosowaniem technik molekularnych

Ciężkie zaburzenia rogowacenia. Klasyfikacja chorób związanych z nadmiernym rogowaceniem skóry jest nie jednolita. Do tej grupy chorób należą m.in. rogowiec dłoni i stóp, rybia łuska zwykła, rybia łuska wrodzona, rybia łuska lamelarna. Brak szczegółowych danych na temat częstotliwości występowania w Polsce zaburzeń rogowacenia skóry. Rozpoznanie kliniczne następuje w oparciu charakterystycznych dla danego typu obraz kliniczny oraz wynik badania histopatologicznego. W niektórych przypadkach ocenia się rodzinne występowanie podobnych przypadków. Leczenie ciężkich zaburzeń rogowacenia jest zwykle objawowe i trwa przez całe życie chorego. Wśród możliwych terapii najczęściej wymieniane są: terapie ogólne (kortykosteroidy, metotreksat, cyklosporynę, sulfony, erytromycynę, retinoidy) oraz leczenie miejscowe przy zastosowaniu maści i kremów (steroidy, takrolimus), wstrzyknięć (triamcinolon), opatrunków (fluocinolon, betametazon, flumetazon) i innych.

3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Acytretyna, substancja czynna produktu leczniczego Neotigason, jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego. Badania kliniczne potwierdziły, że acytretyna w przypadku stosowania w łuszczycy i zaburzeniach rogowacenia skóry doprowadza do normalizacji procesów różnicowania i rogowacenia komórek skóry. Neotigason działa wyłącznie objawowo. Mechanizm działania acytretyny jak dotąd jest niejasny. Acytretyna jest czynnym metabolitem etretynatu.

Obecnie substancja czynna acytretyna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Finansowanie na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r.

4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Wskazane komparatory w leczeniu ciężkiej łuszczycy, które stanowią aktualną praktykę kliniczną to: metotreksat, cyklosporyna, PUVA, PUVB, UVB oraz brak leczenia ogólnego. Mimo wskazania metotreksatu oraz PUVA, PUVB w monoterapii jako komparatorów (informacje z wytycznych klinicznych, wcześniejszych rekomendacji AOTM) w leczeniu ciężkich zaburzeń łuszczycy autorzy analizy nie odnaleźli badań z tym komparatorami spełniających kryteria włączenia. Komparatorem w leczeniu ciężkich zaburzeń rogowacenia jest brak leczenia ogólnego. Substancje czynne metotreksat, cyklosporyna oraz metoksalen są obecnie finansowane ze środków publicznych (refundacja otwarta) leki

dostępne na receptę, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. Metotreksat jest także finansowany w ramach umowy leczenia szpitalne chemioterapia w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Fototerapia i fotochemioterapia (UVB, PUVA, PUVB) polegające na wykorzystywaniu kilku zakresów promieniowania UVA i UVB z dodatkiem metoksalenu. Fototerapia może być stosowana jako monoterapia lub jako terapia skojarzona, aby zwiększyć skuteczność leczenia, skrócić czas leczenia i zmniejszyć ryzyko objawów ubocznych każdego z leków stosowanych w terapii. Finansowanie ze środków publicznych: umowa ambulatoryjna opieki specjalistycznej grupa (JGP) kod grupy Z04 Świadczenia zabiegowe - grupa 4, ICD-9 99.821 świadczenie Lecnicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry.

5. Ocena analizy klinicznej

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych Neotigason® w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy i ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry. Populację stanowili chorzy na ciężkie postaci łuszczycy (powierzchnia ciała zajęta chorobą stanowiła powyżej 10% i/lub wartość wskaźnika PASI powyżej 10^9) lub zaburzenia rogowacenia skóry; Interwencje ujęte w przeglądzie systematycznym dla wskazania leczenia łuszczycy: acytretyna (ACY) w monoterapii lub skojarzeniu z PUVA, UVB; natomiast w zaburzeniach rogowacenia: acytretyna (ACY) jedynie w monoterapii; Komparatory w leczeniu łuszczycy: cyklosporyna, metotreksat, PUVA, PUVB, UVB, brak leczenia ogólnego; komparatory w zaburzeniach rogowacenia: brak leczenia ogólnego. Miary efektów: wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. jakość życia, odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa. Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM za wyjątkiem kilku nieścisłości.

5.1. Skuteczność kliniczna

ACY vs PLC – skuteczność acyretyny w porównaniu z placebo oceniano na podstawie dwóch badań Lassus 1987 i Goldfarb 1988. Jakość danych w powyższych publikacji autorzy analiz ocenili w skali GRADE. Jakość informacji z badania Goldfarb 1988 oceniono jako średnią z uwagi na małą liczbę chorych i brak opisu metody randomizacji. Analogicznie oceniono dane z badania Lassus 1987- brak randomizacji. Istotnie statystyczna różnicę pomiędzy ACY vs PLC na korzyść ACY w zakresie:

- Odsetka początkowej wartości wskaźnika PASI po 9 tygodniach terapii dla dawek ACY 10 mg, 25 mg, 50 mg (Lassus 1987)
- Zmiany wartości wskaźnika PASI dla ACY w dawce 50 mg po 26 tygodniach terapii (Lassus 1987)
- Liczby chorych wymagających leczenia miejscowego w czasie terapii ACY w dawce 25 mg podczas i ACY w dawce 50 mg w czasie 9 tygodni (Lassus 1987);
- Zmiany nasilenia nacieku w obrębie zmian po 8 tygodniach badania dla ACY w dawkach: 25 mg, 50 mg, 75 mg (Goldfarb 1988);
- Zmiany nasilenia zaczerwienienia po 8 tygodniach terapii dla ACY w dawce 75 mg (Goldfarb 1988);
- Zmiany nasilenia łuszczenia w obrębie zmian po 8 tygodniach dla ACY w dawce 50 mg, 75 mg (Goldfarb 1988);
- Zmiany odsetka powierzchni skóry chorobowo zmienionej po 8 tygodniach dla ACY w dawce 75 mg (Goldfarb 1988);
- Zmiany ogólnego stopnia nasilenia choroby po 8 tygodniach terapii dla ACY w dawkach 50 mg, 75 mg (Goldfarb 1988);
- Częstości występowania pogorszenia stanu zdrowia chorego w czasie 8 tygodni ACY w dawce 50 mg (Goldfarb 1988);

Istotnie statystyczna różnicę pomiędzy ACY vs PLC na korzyść PLC (Goldfarb 1988) w zakresie:

- Zmiany nasilenia nacieku w obrębie zmian po 8 tygodniach w przypadku ACY w dawce 10 mg;
- Zmiany nasilenia łuszczenia w obrębie zmian po 8 tygodniach terapii w przypadku ACY w dawce 10 mg;
- Częstość występowania braku zmiany stanu zdrowia chorego w przypadku ACY w dawce 10 mg.

ACY+PUVA vs PLC+PUVA – skuteczność oceniono na podstawie badań Sommerburg 1993, Saurat 1988 oraz Tanew 1991. Jakość danych w powyższych publikacji oceniono jako średnią ze względu na brak opisów randomizacji.

Istotnie statystyczna różnicę pomiędzy technologiami odnotowano na korzyść ACY+PUVA w zakresie:

- Oceny klinicznej po 6 tygodniach, czasie trwania leczenia do remisji (12tyg), remisji w czasie 8 tygodni wyniki z badania Saurat 1988;
- odpowiedzi na leczenie po 8 tygodniach; całkowitej remisji po 8 tygodniach terapii wyniki z badania Sommerburg 1993

ACY+UVB vs PLC+UVB - skuteczność oceniono na podstawie badań eksperymentalnych Lowe 1991, Ruzicka 1990. Jakość danych z badań oceniono jako średnią, ze względu na brak opisu randomizacji. Istotnie statystyczna różnicę pomiędzy technologiami odnotowano na korzyść ACY+UVB w zakresie:

- Oceny nasilenia choroby po 4,8 i 12 tygodniach terapii dla badania Lowe 1991
- Odpowiedzi na leczenie; całkowitej remisji, wyraźnej poprawie; niewielkiej poprawie lub braku poprawy stanu zdrowia; pogorszeniu stanu zdrowia chorego dla wyników badania Ruzicka 1990

ACY vs PLC+UVB Autorzy analizy dodatkowo uwzględnili dane z badania Lowe 1991 dla nierandomizowanej grupy leczonej acytretyną w monoterapii. Dane te porównali z wyniki randomizowanego ramienia PLC+UVB tego badania. Jakość danych z badań oceniono jako niską ze względu na porównanie wyników grupy randomizowanej i nierandomizowanej. Nie wykazano różnic pomiędzy grupą ACY vs PLC+UVB w ocenie nasilenia choroby po 4, 8 i 12 tygodniach badania.

ACY vs CsA – skuteczność oceniono na podstawie jednego badania Damsewicz-Bodzek 2006. Jakość danych z publikacji oceniono jako bardzo niską ze względu na brak randomizacji, zaślepienia i informacji o okresie obserwacji. Analizowano czas trwania leczenia do remisji choroby. Leczenie acytretyną do uzyskania remisji trwa dłużej niż leczenie z zastosowaniem cyklosporyny.

Ocenę skuteczności ACY we wskazaniu zaburzenia rogowacenia dokonano w oparciu o wyniki dwóch badań Laurberg 1991 i Zhang 2008. Jakość wyników z powyższych publikacji oceniono jako średnią-badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (Laurberg 1991) oraz niską-badanie jednoramienne (Zhang 2008). Wyniki skuteczności ACY w porównaniu do PLC w monoterapii przedstawiono na podstawie badania z udziałem chorych na zaburzeniach rogowacenia skóry (chorzy na liszaj płaski). Wyniki z badania Laurberg 1991 wykazały istotną statystycznie różnicę w częstości występowania wyraźnej poprawy oraz dla braku zmiany stanu zdrowia. Leczenie z zastosowaniem acytretyny było skuteczne (wyższy odsetek chorych u których wystąpiła poprawa) oraz mniejszy odsetek pacjentów w przypadku, których nie odnotowano zmiany stanu zdrowia lub określone nasilenie objawów podczas 8 tygodni terapii. W zakresie częstości występowania remisji całkowitej oraz niewielkiej poprawy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dane z jednoramiennego badania Zhang 2008 wskazują, że podczas 52 tygodni terapii wyleczenie uzyskało 82,1% pacjentów oraz znaczącą poprawę stanu zdrowia u 17,9% chorych.

Na podstawie otrzymanych wyników z badań można wnioskować, iż acytretyna jest skuteczna i stosowana w praktyce klinicznej w leczeniu ciężkiej łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Retinoidy do których zalicza się acytretyna mają dość dobrze określony profil bezpieczeństwa. Częstość występowania działań niepożądanych była wyższa niż w przypadku porównywanych interwencji. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie terapii retinoidami należą związane ze skórą i w obrębie błon śluzowych oraz wzrost poziomu trójglicerydów. Terapia acytretyną może prowadzić do wad rozwojowych płodu (teratogenność), ale środki ostrożności w przypadku kobiet w wieku rozrodczym są opisane bardzo szczegółowo.

ACY vs PLC - Zdarzenia niepożądane przedstawione w badaniach Lassus 1987 oraz Goldfarb 1988 dla porównania acytretyny z placebo w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy wynikały z efektu klasy retinoidów do której należy

acytetyna. Obserwowano suchość i świąd błon śluzowych, obejmująca usta, jamę ustną, spojówki i błonę śluzową nosa na niekorzyść acytretyny. Różnicę w bezpieczeństwie terapii na korzyść PLC (częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie acytretyny) wykazano w częstości występowania działań niepożądanych ogółem w czasie 9 i 26 tygodni (ACY 10 mg, 25 mg, 50 mg)

ACY+PUVA vs PLC+PUVA - Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść PLC+PUVA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia w czasie 8 tygodni terapii, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu podczas 12 tygodni terapii, suchość błony śluzowej nosa, suchość lub zapalenie warg lub złuszczenie naskórka w czasie 11 tygodni.

ACY+UVB vs PLC+UVB – wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść PLC+UVB w porównaniu do ACY+UVB w częstości występowania: suchości błony śluzowej jamy ustnej, suchości błony śluzowej nos, suchości warg, złuszczenia naskórka lub zmian paznokci w czasie 12 tygodni.

ACY vs PLC – bezpieczeństwo ACY w porównaniu z PLC u chorych na zaburzenia rogowacenia skóry oceniono na podstawie danych z badania Laurberg 1991. Istotną statystycznie różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 8 tygodni na korzyść PLC wykazano w przypadku: działań niepożądanych ogółem, suchości błony śluzowej jamy ustnej, nosa, suchości lub zapalenia warg, suchości skóry, złuszczenia naskórka dłoni i stóp.

Wyniki badania obserwacyjne bezpieczeństwo ACY – bezpieczeństwo praktyczne analizowano na podstawie badań Hu 2005, Murray 1991, Roenigk 199 oraz Kampitak 200. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zaburzenie w obrębie błon śluzowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu nerwowego i nieprawidłowej wyniki badań diagnostycznych.

6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted content]

7. Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted content]

8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

Podczas wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej oceny odnaleziono m.in. następujące wytyczne kliniczne: Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2012; British Association of Dermatologists 2010, Scottish Guidelines Network 2010, Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline oraz American Academy of Dermatology 2009, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents.

Acytetyna jako jedna z trzech podstawowych terapii ogólnosystemowych poza cyklosporyną i metotreksatem, jest stosowana w monoterapii oraz bardzo często w połączeniu z promieniowaniem ultrafioletowym (UVB) lub psoraleniem UVA (PUVA). Jako lek o ugruntowanej pozycji w schematach leczenia jest rekomendowana przez wiele towarzystw naukowych oraz w licznych publikacjach jako element podstawowej terapii w leczeniu łuszczycy wielu zaburzeń rogowacenia.

9. Status i warunki finansowania poza Polską

10. Uwagi/komentarz analityczny (opcjonalnie)

Podczas prac nad oceną niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej zwrócono szczególną uwagę na bezpieczeństwo terapii u kobiet w wieku rozrodczym

8. Piśmiennictwo

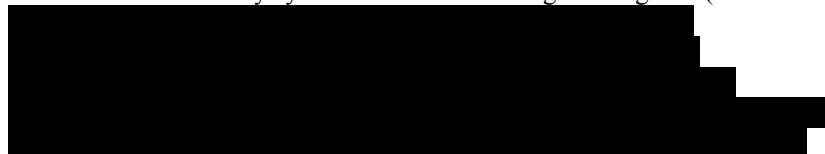
1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r.
2. OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
3. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 na postawie <http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php? mod=hcdmod& op=listall&id=70>
4. Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa 2008.
5. Reich A, Szepietowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. Dermatologia Kliniczna 2011,13 (2)57-68.
6. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). Jacek Szepietowski i wsp. Przegl. Dermatol 2010, 97, 1–13
7. Komunikat DGL (data dostępu 30.03.2012 r.) <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835&b=>
8. Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4669>
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych www.aotm.gov.pl (data dostępu 04.04.2012 r.)
10. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013528> (data dostępu 04.04.2012 r.)
11. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013529> (data dostępu 04.04.2012 r.)
12. Strona internetowa FDA <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089133.pdf> (data dostępu 06.04.2012 r.)

9. Załączniki

AW-1. Zlecenie MZ



AW-7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason (acitretinum)



- AW-13. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2010, Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów)
- AW-14. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis 2012, Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis.
- AW-15. British Association of Dermatologists 2010, British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology
- AW-16. Scottish Guidelines Network 2010, Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline
- AW-17. American Academy of Dermatology 2009, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents.
- AW-18. Pismo Prezesa NFZ z dnia 03.04.2012 r.
- AW-19. Rekomendacja HAS 2007
- AW-20. Strategia wyszukiwania AOTM
- AW-21. Damasiewicz-Bodzek A., Kos-Kudła B., Suwała-Jurczyk B., The effect of various methods of psoriasis treatment on somatotrophin axis hormones in serum, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006, 31 (4) (pp 343-349)
- AW-22. Goldfarb M.T., Ellis C.N., Gupta A.K., i in., Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion, *Journal of the American Academy of Dermatology* 1988, 18 (4 I) (pp 655-662)
- AW-23. Hu J., Balkrishnan R., Camacho F., i in., The frequent use of oral retinoids in combination with other treatments for psoriasis: A retrospective analysis, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2004, 8 (6) (pp 411-414)
- AW-24. Kampitak T., Asawanonda P., The efficacy of combination treatment with narrowband UVB (TL-01) and acitretin vs narrowband UVB alone in plaque-type psoriasis: a retrospective study, *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thanghaet* 2006, 89 Suppl 3 (pp S20-24)
- AW-25. Kullavanijaya P., Kulthanan K., Clinical efficacy and side effects of acitretin on the disorders of keratinization: A one-year study, *Journal of Dermatology* 1993, 20 (8) (pp 501-506)
- AW-26. Lassus A., Geiger J.-M., Nyblom M., Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670), *British Journal of Dermatology* 1987, 117 (3) (pp 333-341)
- AW-27. Laurberg G., Geiger J.-M., Hjorth N., i in., Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients, *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991, 24 (3) (pp 434-437)
- AW-28. Lowe N.J., Prystowsky J.H., Bourget T., i in., Acitretin plus UVB therapy for psoriasis: Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone, *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991, 24 (4) (pp 591-594)
- AW-29. Murray H.E., Anhalt A.W., Lessard R., i in., A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: Results of a Canadian open multicenter study, *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991, 24 (4) (pp 598-602)

- AW-30. Roenigk H.H., Jr. Callen J.P., Guzzo C.A., i in., Effects of acitretin on the liver, *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 41 (4) (pp 584-588)
- AW-31. Ruzicka T., Sommerburg C., Braun-Falco O., i in., Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis, *Archives of Dermatology* 1990, 126 (4) (pp 482-486)
- AW-32. Saurat J.-H., Geiger J.-M., Amblard P., i in., Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etritinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis, *Dermatologica* 1988, 177 (4) (pp 218-224)
- AW-33. Sommerburg C., Kietzmann H., Eichelberg D., i in., Acitretin in combination with PUVA: A randomized double-blind placebo- controlled study in severe psoriasis, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1993, 2 (4) (pp 308-317)
- AW-34. Tanew A., Guggenbichler A., Honigsmann H., i in., Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: A randomized, double-blind comparison study, *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991, 25 (4) (pp 682-684)
- AW-35. Zhang X.-B., Luo Q., Li C.-X., i in., Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China, *Journal of Dermatological Treatment* 2008, 19 (4) (pp 221-228)
- AW-36. Lista zgodności z wytycznymi AOTM