



Rekomendacja nr 10/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 16 kwietnia 2012 r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany sposobu lub poziomu finansowania
gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej we
wskazaniu „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich
zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu
lecniczego Neotigason® (acitretinum)”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Przejrzystości, nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)" z wykazu świadczeń gwarantowanych. Z uwagi na z wysoką skuteczność oraz zadowalające bezpieczeństwo stosowania leku. Prezes Agencji uważa jednocześnie za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia.

Problem zdrowotny

Łuszczycyca pojawia się przede wszystkim u rasy białej, a najrzadziej u rasy czarnej. Jej najczęstsze występowanie odnotowano 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 schorzenia². Łuszczycyca jest jednym z częstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (dotyczy do 2% populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka i klinicznie złuszczającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia śladu. W patogenezie choroby, oprócz nie do końca wyjaśnionej skłonności genetycznej, rolę odgrywają również procesy immunologiczne i autoimmunologiczne powodujące aktywację limfocytów T z udziałem wielu prozapalnych cytokin. W patogenezie łuszczycyca pewną rolę odgrywa także układ nerwowy².

Według podziału klinicznego wyróżnia się podstawowe typy łuszczycyca: wysiękowa, krostkowa (von Zumbusch), krostkowa dłoni i stóp, uogólniona (nieraz o bardzo ciężkim przebiegu), stawowa (łuszczycowe zapalenie stawów).



Na podstawie badań genetycznych wyróżnia się 2 typy łuszczycy: typ I i II. Typ I (tzw. młodzieńczy) związany jest z dziedziczeniem autosomalnym dominującym i głównie obecnością antygenu HLA-Cw6, jak również HLA-B13, HLA-B17 (HLA -ang. *human leukocyte antigens*, antygeny zgodności tkankowej). Ta odmiana choroby ma cięższy i bardziej nawrotowy przebieg oraz charakteryzuje się skłonnością do erythrodermii. Zmiany łuszczycowe często zajmują rozległą powierzchnię skóry, nie obserwuje się natomiast łuszczycy krostkowej. Choroba najczęściej ujawnia się u młodych, dorosłych osób przed 40 rokiem życia.

Typ II łuszczycy (tzw. dorosłych, sporadyczny) ma łagodny przebieg, i ujawnia się między 50 a 70 rokiem życia.

Rozpoznanie łuszczycy opiera się na stwierdzeniu obecności wykwitów grudkowych i ognisk bardzo wyraźnie odgraniczonych, które szerzą się odśrodkowo, pokryte są obfitymi, srebrzystymi łuskami i ustępują bez pozostawiania blizn. Zmiany rozmieszczone są często symetrycznie, a typowym miejscem ich występowania są łokcie, kolana, owłosiona skóra głowy. Łuszczycę cechuje się również przewlekłym i nawrotowym przebiegiem oraz dobrym stanem ogólnym chorego².

Nasilenie stopnia choroby oceniane jest na podstawie skali PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*). Jest to skala służąca do oceny objawów ciężkości stanu klinicznego łuszczycy. PASI obejmuje oszacowanie powierzchni skóry chorobowo zmienionej (oddzielnie głowa tułów, kończyny górne oraz dolne), a także ocenę trzech objawów skórnych rumienia, nacieku oraz złuszczenie. Każdy z objawów jest oceniany w pięciostopniowej skali. Ocena jest przeprowadzona rosnąco na podstawie stopnia nasilenia każdego z objawów (0 do 4) w obrębie ww. części ciała. Ostatecznym wynikiem nasilenia łuszczycy jest pojedynczy wskaźnik liczbowy, określany jako wskaźnik PASI, uzyskany po zsumowaniu punktów przypisanych odpowiednio objawom oraz powierzchni zmienionej chorobowo skóry dla każdej części ciała².

Klasyfikacja chorób związanych z nadmiernym rogowaceniem skóry jest niejednolita. Do tej grupy chorób należą: rogowiec dłoni i stóp, tzw. rybia łuska (zwykła, wrodzona, lub lamelarna).

Zgodnie z klasyfikacją Hunter 2003, do zaburzeń rogowacenia o ciężkim przebiegu, w których stosuje się doustne retinoidy zalicza się: rybie łuski - uogólnione nadmierne rogowacenie z tworzeniem się hiperkeratotycznych nawarstwień i dachówkowo ułożonych łusek (m.in.: rybia łuska zwykła o dziedziczeniu autosomalnym lub o dziedziczeniu recesywnym związanym z płcią; zespół dziecka kolodionowego; rybia łuska lamelarna; nadmierne rogowacenie epidermolityczne; rybia łuska nabyta).

Pozostałe zaburzenia rogowacenia obejmują: chorobę Dariera; rogowiec dłoni i stóp oraz inne niż łuszczycę zaburzenia grudkowo-łuszczające takie jak: liszaj płaski, łupież czerwony, ziarniniak grzybiasty, 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.

Rozpoznanie ciężkich zaburzeń rogowacenia opiera się na charakterystycznym dla danej jednostki obrazie klinicznym potwierdzonym wynikiem badania histopatologicznego. W niektórych schorzeniach ocenia się rodzinne występowanie podobnych przypadków.

Nie jest znana szczegółowa epidemiologia występowania ciężkich zaburzeń rogowacenia w Polsce. Dane ogólne oraz dane dla innych krajów wskazują, że rybia łuska zwykła występuje na świecie z częstością od 1:300 do 1:1000, a rybia łuska X-chromosomalna z częstością 1:6000. Pozostałe typy rybiej łuski występują z niższą częstotliwością 1:50 000. Szacuje się, że w ciągu ostatnich 10 lat. choroba Dariera pojawiła się u 4 osób na 1 milion Rogowiec dłoni i stóp (rozlany, ograniczony) - występuje z częstością 1:200 -1:400 000 osób w zależności od grupy etnicznej. Liszaj płaski odnotowuje się u 0,1-2,2% populacji ogólnej na świecie. Łupież czerwony mieszkowy występuje częściej u rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami, a częstość jego występowania w populacji

Wielkiej Brytanii wynosi 1:5000. W przypadku ziarniniaka grzybiastego, w USA zanotowano 0,29:100 000 przypadków w ciągu roku.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne wydało rekomendacje dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów).

Wydane w 2010 roku wytyczne, mimo że dotyczą leczenia biologicznego w łuszczycy, wskazują, że ten typ terapii powinien być skierowany do osób z łuszczycą zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu. Kuracja 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 do osób z przeciwwskazaniami do stosowania innych leków terapii ogólnej.

Terapia łuszczycy nie prowadzi do kompletnego wyleczenia, a jedynie ma na celu osiągnięcie remisji zmian chorobowych. Terapia powinna być kontynuowana z przerwami do końca życia chorego.

W kuracji miejscowej łuszczycy w pierwszej kolejności stosowane są leki złuszczające, które powodują usunięcie łuski (mocznik, kwas salicylowy). Następnie wprowadzane są produkty redukujące nadmierną proliferację oraz stan zapalny naskórka, takie jak: dziegieć, cygnolina, antralina, miejscowo stosowane kortykosteroidy, pochodne witaminy D3 oraz retinoidy. Jako leczenie uzupełniające stosowane są emolienty.

Leczenie ogólne (systemowe) łuszczycy wdrażane jest, kiedy efektu nie przynosi terapia miejscowa i obejmuje podawanie: metotreksatu, cyklosporyny i psoralenu w połączeniu z naświetlaniami UVA (PUVA; ang. *psoralen ultra-violet A*) oraz acytretyną. Stosowane są również kombinacje psoralenu w połączeniu z UVB (PUVB); retinoidy w połączeniu z PUVA UVB 311 nm oraz UVA1².

Leczenie miejscowe ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry obejmuje: kąpiele z dodatkiem sody, soli kuchennej, stosowanie maści salicylowych 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. W chorobie Dariera stosowane są retinoidy aromatyczne. W przypadku silnego świądu, dodatkowo podaje się hydroksyzynę. Leczenie miejscowe obejmuje kremy zawierające steroidy, retinoidy, środki keratolityczne i antybiotyki. Rogowiec dłoni i stóp leczony jest retinoidami stosowanymi doustnie. W leczeniu miejscowym stosuje się: maści salicylowe lub maści z mocznikiem i salicylanem. Leczenie ogólne liszaja płaskiego obejmuje podanie kortykosteroidów, metotreksatu, cyklosporyny, sulfonów, erytromycyny, retinoidów, tretynoiny, leczenie skojarzone, obejmujące stosowanie kortykosteroidów z lekami przeciwbakteryjnymi i przeciwdrożdżakowymi. Do form leczenia miejscowego należą maści i kremy (steroidy, takrolimus), wstrzyknięcia (triamcinolon), opatrunki (fluocinolon, betametazon, flumetazon).

Łupież czerwony leczony jest retinoidami i dużymi dawkami witaminy A, metotreksatem, cyklosporyną. W ziarniniaku grzybiastym, w okresie wstępnym i naciekowym, stosowane są: naświetlania UVA1, UVB 311 nm, PUVA oraz retinoidy, fotofereza pozaustrojowa, naświetlanie promieniowaniem X, mechloretamina, naświetlanie całej powierzchni skóry szybkimi elektronami, a także Interferon alfa w skojarzeniu z PUVA i retinoidami.

Opis wnioskowanego świadczenia

Acytretyna (*acitretinum*, kod ATC: D05BB02), substancja czynna zawarta w preparacie leczniczym Neotigason[®], jest syntetycznym analogiem kwasu retinowego przeznaczonym do stosowania wewnętrznego. Badania kliniczne potwierdziły, że acytretyna stosowana w łuszczycy i zaburzeniach rogowacenia skóry doprowadza do normalizacji procesów różnicowania i rogowacenia komórek skóry.

Neotigason® działa wyłącznie objawowo. Mechanizm działania acytretyny jak dotąd nie został poznany. Acytretyna jest czynnym metabolitem etretynatu³.

Wskazania zarejestrowane preparatu Neotigason® obejmują ciężkie postaci łuszczycy, takie jak łuszczycza erytrodermiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczycza krostkowa, ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia (wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera)³. Wskazanie we wniosku pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu.

U dorosłych dawka początkowa acytretyny wynosi 25 mg (1 kapsułka po 25 mg) lub 30 mg (3 kapsułki po 10 mg) na dobę przez 2 do 4 tygodni. Dawka podtrzymująca powinna być ustalona na podstawie odpowiedzi na leczenie i indywidualnej tolerancji na lek. Zwykle jest to dawka od 25 mg do 50 mg/dobę podawana przez 6-8 tygodni. Dostosowanie dawki jest konieczne do osiągnięcia pożądanej odpowiedzi na leczenie z minimalnymi objawami niepożądanymi. Niekiedy może być konieczne zwiększenie dawki, jednak nie więcej niż do 75 mg (3 kapsułki po 25 mg) na dobę. 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.

U dzieci dawka acytretyny powinna być ustalona w zależności od masy ciała. Dawka dobową wynosi około 0,5 mg/kg m.c. Niekiedy, przez krótki czas, może być konieczne zastosowanie większych dawek (do 1 mg/kg m.c./dobę), ale nie może zostać przekroczona całkowita dawka 35 mg/dobę^{2,3}.

Obecnie substancja czynna acytretyna jest finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej, 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. (grupa limitowa 53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego – retinoidy) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Efektywność kliniczna

Celem przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii acytretyną skojarzoną z PUVA, PUVB, UVB, cyklosporyną A (CsA) lub w monoterapii, we wskazaniu leczenie ciężkich postaci łuszczycowych oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry. Jako komparatory, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w leczeniu łuszczycy, przyjęto: PUVA, PUVB, UVB, cyklosporynę, metotreksat lub brak leczenia ogólnego. Komparatorem w przypadkach zaburzeń rogowacenia był brak leczenia ogólnego. Populację docelową stanowili chorzy na ciężkie postaci łuszczycy (powierzchnia ciała zajęta chorobą stanowiła powyżej 10% i/lub wartość wskaźnika PASI wynosił powyżej 10⁹) lub z zaburzeniami rogowacenia skóry².

Skuteczność acytretyny (ACY) w porównaniu z placebo (PLC) oceniano na podstawie badań Lassus 1987, Goldfarb 1988. W obydwu badaniach oceniano skuteczność różnych dawek acytretyny względem placebo. Istotnie statystyczną różnicę pomiędzy ACY vs PLC na korzyść ACY zaobserwowano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- 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 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 50mg, 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 50mg, 75 mg (Goldfarb 1988);
- Częstości występowania pogorszenia stanu zdrowia chorego w czasie 8 tygodni dla ACY w dawce 50mg (Goldfarb 1988);

Istotnie statystyczna różnica pomiędzy ACY vs PLC na korzyść PLC (Goldfarb 1988) wystąpiła 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 10mg;
 - Częstości występowania braku zmiany stanu zdrowia chorego w przypadku ACY w dawce 10 mg
- Skuteczność ACY+PUVA vs PLC+PUVA oceniono na podstawie badań Sommerburg 1993, Saurat 1988 oraz Tanew 1991. Istotnie statystyczną różnicę pomiędzy komparatorem a ocenianą interwencją (ACY+PUVA) odnotowano w zakresie:

- Oceny klinicznej po 6 tygodniach, czasie trwania leczenia do remisji (12tyg), remisji w czasie 8 tygodni (Saurat 1988);
- Odpowiedzi na leczenie po 8 tygodniach (Sommerburg 1993);
- Całkowitej remisji po 8 tygodniach terapii (Sommerburg 1993)

Efektywność leczenia ACY+UVB vs PLC+UVB oceniono na podstawie badań eksperymentalnych Lowe 1991, Ruzicka 1990. Istotnie statystyczną 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 poprawy; niewielkiej poprawy lub braku poprawy stanu zdrowia; pogorszenia stanu zdrowia chorego dla wyników badania Ruzicka 1990.

W przypadku ACY vs PLC+UVB, autorzy analizy dodatkowo uwzględnili dane z badania Lowe 1991 dla nierandomizowanej grupy leczonej acytretyną w monoterapii. Dane te porównali z wynikami 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.

Skuteczność ACY vs CsA oceniono w badaniu Damasiewicz-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 CsA².

Ocenę skuteczności ACY we wskazaniu zaburzenia rogowacenia, wykonano na podstawie 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 zaburzenia rogowacenia skóry (chorzy na liszaj płaski).

Badanie Laurberg 1991 wykazało 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), odnotowano mniejszy odsetek pacjentów odnośnie, których nie odnotowano zmiany stanu zdrowia lub określonego nasilenia 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 wykazały, że podczas 52 tygodni terapii wyleczenie uzyskało u 82,1% pacjentów, a znaczącą poprawę stanu zdrowia u 17,9% chorych.

Zgodnie z opinią eksperta z licznych badań klinicznych wynika, iż acytretyna stosowana

w monoterapii jest wybitnie skuteczna w leczeniu łuszczycy krostkowej i bardzo skuteczna w erythrodermii łuszczycowej. 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 PUVA².

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.

W opinii kolejnego eksperta, 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. 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.

Acytretyna wydaje się być jedyną metodą leczenia wrodzonych zaburzeń rogowacenia o ciężkim przebiegu. W przypadku nabytych zaburzeń rogowacenia np. w łupieżu czerwonym mieszkowym, acytretyna może być porównywana z doustnym leczeniem metotreksatem².

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego³ do najczęściej raportowanych działań niepożądanych związanych z terapią acytretyną należą: suchość błon śluzowych, czasami z nadżerką, obejmująca usta, jamę ustną, spojówki (co może prowadzić do zapalenia) i błonę śluzową nosa. Suchość skóry może być połączona z łuszczeniem, ścieńczeniem skóry oraz wystąpieniem rumienia (zwłaszcza na twarzy) i świądu. Odnotowano także łuszczenie się skóry na dłoniach i podszwach stóp, katar, krwawienie z nosa i osłabienie naskórka jak również osłabienie paznokci i zanokcicę. 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. Rzadko obserwowano ziarniniaka ropotwórczego, reakcje nadwrażliwości na światło, niewyraźne widzenie, żółtaczkę lub zapalenie wątroby, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy powyżej wartości prawidłowej. Bardzo rzadko obserwowano obrzęk obwodowy, żółtaczkę, zapalenie wątroby. U pacjentów leczonych długotrwale preparatem Neotigason® należy okresowo przeprowadzać badania w kierunku wykrycia 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. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnych zaburzeń kości i stawów leczenie preparatem Neotigason® należy przerwać.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania acytretyny jest ciąża oraz karmienie piersią. Terapia acytretyną może prowadzić do wad rozwojowych płodu (teratogenność). U kobiet w wieku rozrodczym należy stosować skuteczną antykoncepcję na 4 tygodnie przed rozpoczęciem, w trakcie oraz przez 2 lata po zakończeniu leczenia. Stosowanie acytretyny u kobiet w wieku rozrodczym jest przeciwwskazane, jeśli nie są spełnione wszystkie wymagania dotyczące specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności. Należy unikać stosowania acytretyny u kobiet w wieku rozrodczym, kiedy istnieje alternatywna terapia.

Wyniki badań Lassus 1987 oraz Goldfarb 1988, porównujących bezpieczeństwo stosowania acytretyny w łuszczycy w stosunku do PLC (ACY vs PLC), w odniesieniu do wybranych punktów końcowych (również działań niepożądanych określonych, jako związanych z leczeniem; OR (95% CI); RD (95% CI); NNH (95% CI), wykazały statystycznie istotną różnicę w odsetku pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi na korzyść PLC (większa szansa wystąpienia działań niepożądanych po stronie acytretyny). Ogółem, w czasie 9 i 26 tygodni terapii (ACY 10 mg, 25 mg, 50 mg) obserwowano suchość i świąd błon śluzowych, obejmującą usta, jamę ustną, spojówki i błonę śluzową nosa².

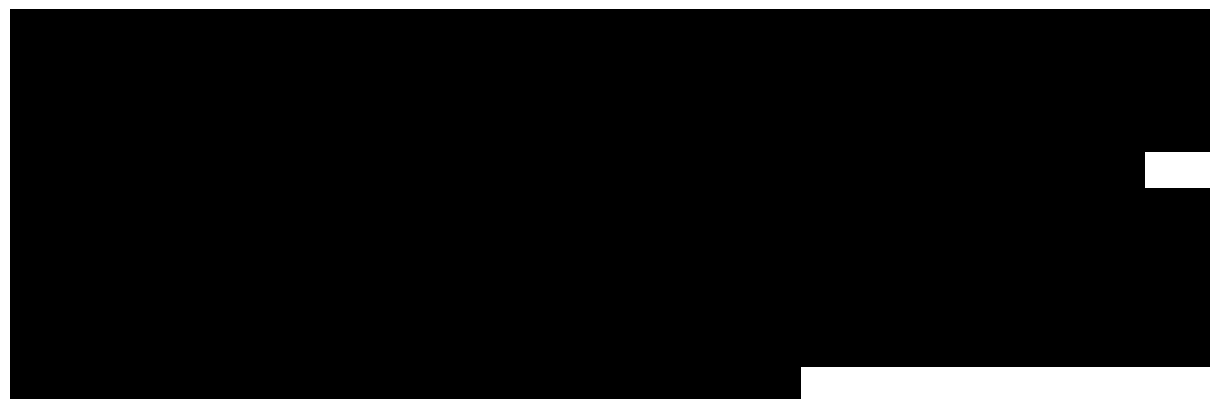
Inne obserwacje

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 na paznokciach 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 obserwacyjnego: bezpieczeństwo ACY – bezpieczeństwo w praktyce, analizowano na podstawie badań Hu 2005, Murray 1991, Roenigk 199 oraz Kampitak 2006. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: zaburzenia w obrębie błon śluzowych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu nerwowego i nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych².



Efektywność kosztowa

Z oszacowań analizy ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego wynika, iż w leczeniu łuszczycy w przyjętym horyzoncie 1 cyklu (12 tygodni), zastosowanie ACY zamiast BLO (brak leczenia ogólnego) przyniesie korzyść kliniczną wynoszącą 0,017 lat życia skorygowanego o jakość (QALY) i jednocześnie będzie wiązało się z dodatkowym kosztem [redacted] tys. PLN. Współczynnik użyteczności kosztowej dla porównywanych schematów leczenia wynosił [redacted] tys. PLN/QALY. Współczynnik ten jest powyżej przyjętego progu dla technologii użytecznych kosztowo – [redacted] PLN/QALY. Zgodnie z przyjętym progmem, stosowanie acytretyny w porównaniu do braku leczenia ogólnego w leczeniu łuszczycy nie jest technologią kosztowo użyteczną².

W przyjętym horyzoncie 1 cyklu (12 tygodni) zastosowanie ACY zamiast BLO, przyniesie korzyść kliniczną skutkującą redukcją zmian chorobowych w łuszczycy ocenianych w skali PASI o 27,50% i jednocześnie będzie wiązało się z dodatkowym kosztem [] tys. PLN.

W przyjętym horyzoncie 1 cyklu (8 tygodni) zastosowanie ACY + UVB zamiast UVB przyniesie korzyść kliniczną wynoszącą zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie o 36,3% i jednocześnie będzie wiązało się z dodatkowym kosztem [] tys. PLN.

W przyjętym horyzoncie 1 cyklu (8 tygodni) zastosowanie ACY + PUVA zamiast PUVA przyniesie korzyść kliniczną zmianę odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie o 24,5% i jednocześnie będzie wiązało się z dodatkowym kosztem [] tys. PLN.

Zastosowanie ACY zamiast naświetlań UVB w stosunku leczenia łuszczycy będzie droższe i jednocześnie tak samo skuteczne. Zastosowanie acytretyny będzie wiązało się z dodatkowym kosztem [] tys. PLN przy braku dodatkowej korzyści klinicznej.

Zgodnie z oszacowaniami dla leczenia ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry w przyjętym horyzoncie 1 cyklu (8 tygodni) zastosowanie ACY zamiast BLO przyniesie korzyść kliniczną wynoszącą zwiększenie odsetka pacjentów u których wystąpiła wyraźna poprawa lub całkowita remisja o 51,4% i jednocześnie będzie wiązało się z dodatkowym kosztem [] tys. PLN².

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot przedstawił analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ), zgodnie z którą porównywano scenariusz aktualny, w którym acytretyna jest finansowana ze środków publicznych w leczeniu łuszczycy i ciężkich postaci rogowacenia skóry, ze scenariuszem przyszłym, w którym acytretyna nie jest finansowana ze środków publicznych, a terapia pacjentów obejmuje stosowanie metotreksatu, cyklosporyny i PUVA w leczeniu łuszczycy oraz BLO w leczeniu ciężkich postaci zaburzeń rogowacenia.

W wyniku oszacowań przeprowadzonych w analizie wnioskodawcy, dla najbardziej prawdopodobnego scenariusza określono aktualne wydatki NFZ na poziomie [] mln PLN w pierwszym i [] mln PLN w drugim roku. Koszty scenariusza przyszłego określono na [] mln PLN w pierwszym roku i [] mln PLN w drugim. W wyniku wprowadzenia nowego scenariusza budżet NFZ zyskałby oszczędności wielkości [] mln PLN w pierwszym roku i [] mln PLN w drugim².

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje kliniczne, z czego wszystkie zalecają stosowanie acytretyny w przedmiotowym wskazaniu.

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

Wytyczne zalecają stosowanie acytretyny w monoterapii 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+). Jednocześnie acytretyna rekomendowana jest w terapii skojarzonej z PUVA lub z naświetlaniem wąskim spektrum promieniowania (poziom rekomendacji A, 1+), w terapii skojarzonej z hydroksykarbamidem (poziom rekomendacji D, 3) oraz 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). Inne wskazania to łuszczycy krostkowa dłoni i stóp (poziom rekomendacji A, 1+), wyprysk hiperkeratyczny (poziom rekomendacji A, 1+), ciężka postać choroby Dariera (poziom rekomendacji A,1+), ciężkie postaci rybiej łuski wrodzonej (poziom rekomendacji D, 3), keratodermia

(poziom rekomendacji D, 3). Istnieją odwoody na korzystne działanie acytretyny w następujących schorzeniach: liszaj płaski (poziom rekomendacji A, 1+), liszaj twardzinowy (poziom rekomendacji A, 1+)².

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

Acytretyna jest jedynym retinidem dostępnym na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady w leczeniu łuszczycy. Acytretyna jest szczególnie skuteczna w przypadku pacjentów z różnego rodzaju uszkodzeniami słonecznymi skóry (ang. *Sundamaged skin*), u których może stłumić powstawanie rogowacenia słonecznego.

Acytretyna jest szczególnie zalecana w pierwszej linii leczenia ogólnego łuszczycy krostkowej dłoni i stóp u pacjentów nie planujących potomstwa (ang. *patients of nonchildbearing potential*)².

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

Wytyczne wskazują, iż u chorych którzy nie odpowiadają na terapię miejscową powinno zostać rozważone naświetlanie UVB o wąskim *spectrum* promieniowania. W przypadku pacjentów z łuszczycą ciężką lub oporną 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). Chorym z ciężką łuszczycą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania, nietolerancję fototerapii i terapii ogólnoustrojowych zawierających cyklosporynę i metotreksat, należy zaproponować terapię biologiczną, jeśli nie mają przeciwwskazań lub nie są narażeni na zwiększone ryzyko zdrowotne wynikające 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 badań ocenionych jako 1++ (wysokiej jakości)².

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.

Acytretyna 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 psoralenem UVA (PUVA). Najszerzej znanym skutkiem działaniem acytretyny jest jej teratogenność, dlatego powinna być stosowana u kobiet i mężczyzn nie planujących potomstwa (ang. *patients of nonchildbearing potential*).

Acytretyna w wysokich dawkach, 50 mg na dobę, może znacząco wysuszać błony śluzowe, nasilać wypadanie włosów (według 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, 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 psychologiczne). Wytyczne podają także, że często jest konieczność zastosowania innych leków takich jak: azatipryna, hydroksykarbamid, sulfasalazyna, 6-tioguanina i inne, ale jakość dowodów dla tych produktów leczniczych jest niższa (od IIB do IIIC).

Stopniowanie rekomendacji: IIB na podstawie publikacji o ograniczonej jakości, publikacje oceniające istotne względem chorego punkty kliniczne (ang. *patient-oriented evidence*). Rekomendacja IIIC na podstawie serii przypadków, opinii ekspertów itp².

Odnaleziono pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania acytretyny ze środków publicznych. Francuska agencja HAS, 2007 rekomenduje finansowanie acytretyny we wskazaniach: ciężkie postacię 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 postacię liszaja w przypadku nieskuteczności innych metod leczniczych. Rekomendowany poziom refundacji to 65% w lecznictwie otwartym, lek wydawany na receptę².

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 marca 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-233/GB/10) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania w odniesieniu do świadczenia opieki zdrowotnej - leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum) na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 17/2012 z dnia 16 kwietnia 2012 r. w sprawie utrzymania przedmiotowego świadczenia w wykazie świadczeń gwarantowanych we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2012 z dnia 16 kwietnia 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)”.
2. Raport AOTM-OT-0358 "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)", 2012.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Neotigason®.