



**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  
lecniczego Neotigason® (acitretinum)”**

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych i zmianę sposobu oraz poziomu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)”.*

**Uzasadnienie**

*Finansowanie uzasadnia wysoka skuteczność kliniczna preparatu oraz zadawalające bezpieczeństwo stosowania.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie wydania stanowiska Rady Przejrzystości dotyczy 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)”. Aktualnie substancja czynna acytretyna (grupa limitowa „53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego – retynoidy”) jest finansowana ze środków publicznych 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 roku – poziom odpłatności ryczałt. Produkt leczniczy Neotigason nie był dotąd przedmiotem oceny w AOTM.

**Problem zdrowotny**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia łuszczycy oraz leczenia ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry.

Łuszczycyca jest jednym z częstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (średnio do 2% populacji Europy i USA), o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia śladu. W patogenezie choroby, oprócz skłonności genetycznej, znaczącą rolę odgrywają procesy immunologiczne i autoimmunologiczne powodujące aktywację limfocytów T z udziałem wielu prozapalnych cytokin. 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 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 złuszczone powodujące usunięcie łuski, kolejno są wprowadzane leki redukujące stan zapalny naskórka i proliferację. Najczęściej stosowane są fototerapia (UVA i UVB), fotochemioterapia (PUVA-bath), metotreksat, cyklosporyna A, retinoidy oraz acyteryntyna. W związku z poznaniem immunogenetycznej patogenezы łuszczyca znaczącą rolę odgrywają leki biologiczne wyprodukowane z zastosowaniem technik molekularnych.

Klasyfikacja chorób związanych z nadmiernym rogowaceniem skóry jest niejednolita. Do tej grupy chorób należą m.in.: rogowiec dłoni i stóp, rybia łuska zwykła, rybia łuska wrodzona, rybia łuska lamelarna. Rozpoznanie kliniczne następuje w oparciu o charakterystyczny 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 dostępnych terapii najczęściej wymieniane są: leczenie ogólne (w tym stosowanie: kortykosteroidów, metotreksatu, cyklosporyny, sulfonów, erytromycyny, retinoidów) oraz leczenie miejscowe przy zastosowaniu maści i kremów (sterydy, takrolimus), wstrzyknięć z triamcinolonu oraz opatrunków z fluocinolonu, betametazonu i flumetazonu.

### **Opis ocenianego świadczenia**

Neotigason (kod ATC: D05BB02; Leki przeciwłuszczykowe do stosowania wewnętrznego z grupy retynoidów) jest syntetycznym, aromatycznym analogiem kwasu retynowego. Badania kliniczne potwierdziły, że substancja czynna acyteryntyna w przypadku stosowania w łuszczycy i zaburzeniach rogowacenia skóry doprowadza do normalizacji procesów różnicowania i rogowacenia komórek skóry. Neotigason działa wyłącznie objawowo, a mechanizm działania jak dotąd jest niejasny. Preparat Neotigason jest wskazany w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy (łuszczyca erythrodermiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczyca krostkowa) oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia (wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera).

U dorosłych dawka początkowa acyteryntyny 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 tolerancji leku. Zwykle jest to dawka od 25 mg do 50 mg/dobę przez 6-8 tygodni. Dostosowanie dawki jest konieczne do osiągnięcia pożądaney 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 acyteryntyny powinna być ustalona w zależności od masy ciała. Dawka dobowy 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.

### **Alternatywne świadczenia**

Dostępne świadczenia alternatywne w leczeniu ciężkiej łuszczycy, które stanowią aktualną praktykę kliniczną to: metotreksat, cyklosporyna, PUVA (psolareny + naświetlanie UVA), PUVB (psolareny + naświetlanie UVB), UVB oraz brak leczenia ogólnego. Natomiast komparatorem w leczeniu ciężkich zaburzeń rogowacenia jest brak leczenia ogólnego. Substancje czynne metotreksat (grupa limitowa „120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – antymetabolity”, poziom odpłatności dla pacjenta: ryczałt), cyklosporyna (grupa limitowa „137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny”, poziom odpłatności dla pacjenta: ryczałt) oraz metoksalen (grupa limitowa „52.0, Leki przeciwłuszczykowe do stosowania ogólnego – psoraleny”, odpłatność dla pacjenta na poziomie 30%) 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. Ponadto metotreksat jest finansowany w ramach umowy: leczenie szpitalne chemioterapia,

w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii na podstawie Rozporządzeń Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Fototerapia i fotochemioterapia (UVB, PUVA, PUVB) polegająca na wykorzystywaniu kilku zakresów promieniowania UVA i UVB z dodatkiem metoksalenu może być stosowana jako monoterapia lub terapia skojarzona, w celu zwiększenia skuteczność leczenia, skrócenia czasu leczenia i zmniejszenia ryzyka objawów niepożądanych każdego z leków stosowanych w terapii łuszczycy. Obecnie fototerapia i fotochemioterapia są finansowane ze środków publicznych w ramach umowy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, „Kod grupy Z04. Świadczenia zabiegowe – grupa 4, ICD-9 99.821. Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry”.

### **Skuteczność kliniczna**

Podmiot przedstawił przegląd systematyczny badań klinicznych, do którego – w części dotyczącej oceny skuteczności – włączono badania z randomizacją. W przeglądzie uwzględniano badania, w których porównywano terapię przy wykorzystaniu acytretyny (ACY), w monoterapii lub w terapii skojarzonej z PUVA lub UVB w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy (powierzchnia ciała zajęta chorobą >10% i/lub wartość PASI – wskaźnika oceny nasilenia łuszczycy >10) – ACY vs PLC, ACY+PUVA vs PLC+PUVA, ACY+UVB vs PLC+UVB, ACY vs PLC+UVB, ACY vs CsA (cyklosporyna A) oraz leczeniu zaburzeń rogowacenia – ACY vs PLC. Oceniane efekty zdrowotne obejmowały: zmianę wartości wskaźnika PASI, ocenę nasilenia choroby, ocenę ogólnego stanu chorych i jakość życia oraz odpowiedź na leczenie.

#### Leczenie ciężkich postaci łuszczycy

Wykazano istotnie statystyczną (i.s.) różnicę 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;
- zmiany wartości wskaźnika PASI dla ACY w dawce 50 mg po 26 tygodniach terapii
- liczby chorych wymagających leczenia miejscowego w czasie terapii ACY w dawce 25 mg po 26 tygodniach terapii i w dawce 50 mg po 9 tygodniach terapii,
- zmiany nasilenia nacieku w obrębie zmian po 8 tygodniach badania dla ACY w dawkach 25 mg, 50 mg, 75 mg;
- zmiany nasilenia zaczerwienienia po 8 tygodniach terapii dla ACY w dawce 75 mg,
- zmiany nasilenia łuszczenia w obrębie zmian po 8 tygodniach dla ACY w dawce 50 mg,
- zmiany odsetka powierzchni skóry chorobowo zmienionej po 8 tygodniach dla ACY w dawce 75mg;
- zmiany ogólnego stopnia nasilenia choroby po 8 tygodniach terapii dla ACY w dawkach 50 mg;
- częstości występowania pogorszenia stanu zdrowia chorego w czasie 8 tygodni ACY w dawce 50mg;

Wykazano i.s. różnicę pomiędzy ACY vs PLC na korzyść PLC 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;

Wykazano i.s. różnicę pomiędzy ACY+PUVA vs PLC+PUVA na korzyść ACY+PUVA w zakresie:

- oceny klinicznej po 6 tygodniach, czasu trwania leczenia do remisji (12 tyg.), remisji choroby w czasie 8 tygodni;
- odpowiedzi na leczenie po 8 tygodniach, całkowitej remisji po 8 tygodniach terapii.

Wykazano i.s. różnicę pomiędzy ACY+UVB vs PLC+UVB na korzyść ACY+UVB w zakresie:

- oceny nasilenia choroby po 4, 8 i 12 tygodniach terapii;
- odpowiedzi na leczenie; całkowitej remisji, wyraźnej; niewielkiej poprawy lub braku poprawy stanu zdrowia; pogorszenia stanu zdrowia chorego.

Ponadto wykazano i.s. różnicę pomiędzy ACY vs CsA na korzyść ACY w zakresie czasu trwania leczenia do remisji. Natomiast nie wykazano i.s. różnic pomiędzy grupą ACY vs PLC+UVB w ocenie nasilenia choroby po 4, 8 i 12 tygodniach badania.

#### Leczenie chorych na zaburzenia rogowacenia

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

Na podstawie analizy wyników wykazano i.s. 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 określono nasilenie objawów podczas 8 tygodniowej terapii.

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań z randomizacją włączonych do analizy skuteczności.

#### Leczenie ciężkich postaci łuszczycy

Wykazano i.s. różnicę pomiędzy ACY vs PLC na korzyść PLC (częstsze występowanie działań niepożądanych (DN) w grupie acytretyny) w zakresie częstości występowania DN ogółem w czasie 9 tygodni terapii dla ACY 10 mg, 25 mg, 50 mg i 26 tygodni terapii dla ACY 10 mg, 25 mg, 50 mg.

Wykazano i.s. różnicę pomiędzy ACY+PUVA vs PLC+PUVA na korzyść PLC+PUVA w zakresie częstości występowania: DN wymagających leczenia w czasie 8 tygodni terapii; DN o ciężkim nasileniu podczas 12 tygodni terapii; suchość błony śluzowej nosa; suchość lub zapalenia warg w czasie 11 tygodni.

Wykazano i.s. różnicę pomiędzy ACY+UVB vs PLC+UVB na korzyść PLC+UVB w zakresie częstości występowania: suchości błony śluzowej jamy ustnej; suchości błony śluzowej nosa; suchości warg; złuszczenia naskórka; zmian paznokci w czasie 12 tygodni.

#### Leczenie ciężkich zaburzeń rogowacenia

Wykazano i.s. różnicę pomiędzy ACY vs PLC na korzyść PLC w zakresie częstości występowania: DN ogółem; suchości błony śluzowej jamy ustnej; suchości błony śluzowej nosa; suchości lub zapalenia warg; suchości skóry; złuszczenia naskórka dłoni i stóp.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Podmiot przedstawił analizę kosztów stosowania acytretyny w porównaniu do kosztów CsA, metotreksatu, PUVA, PUVB, UVB, braku leczenia ogólnego (BLO) w leczeniu ciężkich przypadków łuszczycy i ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia. Koszty oszacowano w horyzoncie 1 cyklu leczenia (od 8 do 12 tygodni) z perspektywy NFZ i pacjenta.

#### Leczenie ciężkich postaci łuszczycy

W przyjętym horyzoncie 1 cyklu (12 tygodni) zastosowanie ACY zamiast BLO przyniesie korzyść kliniczną wynoszącą 0,017 lat życia skorygowanego o jakość (QALY) i jednocześnie będzie wiązało się z dodatkowym kosztem █████ zł. Współczynnik użyteczności kosztowej (ICUR) dla porównywanych schematów leczenia wynosi █████ zł/QALY. Współczynnik ten jest powyżej przyjętego progu dla technologii użytecznych kosztowo – █████ zł/QALY. Zgodnie z przyjętym progiem stosowanie acytretyny w porównaniu do braku leczenia ogólnego w leczeniu łuszczycy nie jest technologią kosztowo użyteczną.

W przyjętym horyzoncie 1 cyklu (12 tygodni) zastosowanie ACY zamiast BLO przyniesie korzyść kliniczną wyrażającą się w redukcji zmian chorobowych w łuszczycy ocenianych w skali PASI o 27,50% i jednocześnie będzie wiązało się z dodatkowym kosztem █████ zł.

W przyjętym horyzoncie 1 cyklu (8 tygodni) zastosowanie ACY + UVB zamiast UVB przyniesie korzyść kliniczną wyrażającą się zwiększeniem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie o 36,3% i jednocześnie będzie wiązało się z dodatkowym kosztem █████ zł.

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

Zastosowanie acytretyny zamiast naświetlań UVB w leczeniu łuszczycy będzie wiązało się z dodatkowym kosztem [REDAKTOWANE] zł przy braku dodatkowej korzyści klinicznej.

#### Leczenie ciężkich zaburzeń rogowacenia

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 [REDAKTOWANE] zł.

#### **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.

Oszacowane w analizie podmiotu odpowiedzialnego wydatki NFZ w scenariuszu istniejącym w wariacie najbardziej prawdopodobnym określono na poziomie [REDAKTOWANE] zł w pierwszym i [REDAKTOWANE] zł w drugim roku. W wariacie pesymistycznym wydatki NFZ wyniosą [REDAKTOWANE] zł w pierwszym i [REDAKTOWANE] zł w drugim roku. Z kolei w wariacie optymistycznym wydatki NFZ wyniosą [REDAKTOWANE] zł w pierwszym i [REDAKTOWANE] zł w drugim roku.

Natomiast wydatki NFZ według scenariusza przyszłego w wariacie najbardziej prawdopodobnym określono na poziomie [REDAKTOWANE] zł w pierwszym roku i [REDAKTOWANE] zł w roku drugim. W wariacie pesymistycznym wydatki NFZ wyniosą [REDAKTOWANE] zł w pierwszym i [REDAKTOWANE] zł w drugim roku. W wariacie optymistycznym wydatki NFZ wyniosą [REDAKTOWANE] zł w pierwszym i [REDAKTOWANE] zł w drugim roku. W wyniku wprowadzenia nowego scenariusza budżet NFZ zyskałby oszczędności rzędu [REDAKTOWANE] zł w pierwszym roku i [REDAKTOWANE] zł w roku drugim.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

W rekomendacjach praktyki klinicznej acytretyna jest wymieniana jako jedna z opcji leczniczych w leczeniu łuszczycy lub zaburzeń rogowacenia. W wytycznych *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego* (2010), *Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis* (2012), *British Association of Dermatologists* (2010), *Scottish Guidelines Network* (2010) oraz *American Academy of Dermatology* (2009) acytretyna jako jedna z trzech podstawowych terapii ogólnosystemowych poza cyklosporyną i metotreksatem, jest rekomendowana w omawianym wskazaniu w monoterapii lub w połączeniu z promieniowaniem ultrafioletowym (UVB) lub PUVA.

Odnaleziona przez Agencję zagraniczna rekomendacja dotycząca finansowania ze środków publicznych jest pozytywna wobec finansowania acytretyny dla pacjentów z: ciężką postacią łuszczycy w monoterapii lub w połączeniu z PUVA; poważnymi zaburzeniami rogowacenia (w tym rybia łuska i inne poważne keratodermie dłoni i stóp, choroba Dariera), ciężkimi postaciami liszaja w przypadku nieskuteczności innych metod leczniczych (Francja – HAS 2007).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



[REDAKTOWANE] Rady Przejrzystości



**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr AOTM-OT-0358 „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy oraz ciężkich zaburzeń rogowacenia skóry przy wykorzystaniu produktu leczniczego Neotigason® (acitretinum)”, kwiecień 2012.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 16 kwietnia 2012 r.