

Stanowisko nr 13/8/24/2009 z dnia 23 listopada 2009 r.
w sprawie finansowania takrolimusu (Protopic®) w leczeniu
umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry
u dorosłych oraz u dzieci w wieku dwóch lat i powyżej
w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe
stosowanie glikokortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego
rezultatu, lub występuje nadwrażliwość na glikokortykosteroidy

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna^a rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych takrolimusu (Protopic®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych oraz u dzieci w wieku dwóch lat i powyżej w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu, lub występuje nadwrażliwość na glikokortykosteroidy, w ramach listy podstawowej wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Takrolimus jest skutecznym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w atopowym zapaleniu skóry, ale bezpieczeństwo stosowania tego preparatu, w świetle danych o podwyższonym ryzyku zachorowania na nowotwór, wymaga dalszych obserwacji. Terapia takrolimusem jest istotnie kosztowniejsza od standardowego postępowania, co wobec nie do końca zbadanego profilu klinicznego, nie pozwoliło na wydanie pozytywnej rekomendacji Rady.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8152-7/JM/09) z dnia 15 maja 2009 r., na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet dokumentów przekazano do Agencji 30 września 2009r.

Problem zdrowotny

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest to zespół zmian zapalnych skóry związanych z defektem bariery skórnej i nadwrażliwością miejscową. Choroba charakteryzuje się zmianami wypryskowymi z wybitnie nasilonym świądem i lichenizacją. Etiologia i patogeneza są nie wyjaśnione. Podkreśla się rolę czynników genetycznych, atopii i zaburzenia mechanizmów odpornościowych skóry. AZS często współistnieje z alergicznym nieżytem nosa i astmą, co sugeruje mechanizm zależny od przeciwciał IgE.¹

^a Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.

Na świecie, AZS występuje u 10-15% populacji, najczęściej u dzieci (do 20%). Częstość występowania AZS w Polsce na podstawie badań kwestionariuszowych w programie ECAP wynosi 38%, natomiast szczegółowe badania lekarskie wskazały odsetek istotnych z klinicznego punktu widzenia zmian skórnych na poziomie 4-8%. Przy czym najczęściej AZS występuje w grupie dzieci między 6-7 rokiem życia, a najrzadziej w grupie dorosłych.²

Obecna standardowa terapia

Celem leczenia AZS jest zmniejszenie objawów, eliminacja zapalenia i zakażenia skóry oraz odbudowa warstwy rogowej. U większości chorych zadowalającą poprawę można uzyskać w ciągu około 3 tygodni.¹

Na terapię AZS składają się działania ogólne - edukacja chorych i unikanie czynników nasilających objawy (czynniki środowiskowe, stres, styl życia), preparaty stosowane miejscowo – natłuszczenie skóry, glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, środki odkażające i antybiotyki oraz leczenie ogólnoustrojowe – glikokortykosteroidy doustne, leki immunosupresyjne (cyklosporyna, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu), immunoglobuliny, leki przeciwleukotrienowe, fototerapia i immunoterapia.¹

Proponowana terapia

Mechanizm działania takrolimusu, inhibitora kalcyneuryny, w atopowym zapaleniu skóry nie jest w pełni zrozumiały. Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w atopowym zapaleniu skóry nie jest znane. Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF- α i IFN- γ . U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w maści związane było ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc na komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Takrolimus w maści nie wpływał na syntezę kolagenu u ludzi.³

Protopic® zarejestrowany jest w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów oraz w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci (w wieku dwóch lat i powyżej) w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. Wskazania rejestracyjne pokrywają się z wnioskowanymi.^{3,4}

Protopic® dostępny jest w postaci maści 0,03% lub 0,1% stosowanej miejscowo na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry. Maść może być zastosowana na każdą część ciała, włączając powierzchnię twarzy, szyi oraz obszarów zgięć, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym.³

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe, w postaci badań RCT o różnym poziomie wiarygodności, porównywały takrolimus w postaci maści 0,03 i 0,1% w populacji dzieci i dorosłych, w porównaniu do placebo oraz aktywnego komparatora. Oceniane punkty końcowe wyrażone były głównie w postaci różnych skal (m.in. PGE, EASI, SCOARED) i miały przeważnie charakter uznaniowy. Protokoły badań nie zgadzają się ze wskazaniami rejestracyjnymi preparatu, gdyż zakładają porównanie z preparatami glikokortykosteroidów, które powinny być nieskuteczne lub źle tolerowane przez chorych.

W populacji dzieci, Protopic® 0,03% wykazał się przewagą we wszystkich analizowanych punktach końcowych w porównaniu do placebo, oraz był istotnie skuteczniejszy od octanu hydrokortyzonu 1%, natomiast nie wykazano istotnych różnic z aceponianem metyloprednizolonu 0,1%.⁴

Podobnie w populacji dorosłych, Protopic® 0,1% był istotnie skuteczniejszy od placebo w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. W porównaniu do aktywnego hydrokortyzonu stosowanego miejscowo, również wykazano przewagę efektywności takrolimusu. Wyniki porównania

z cyklosporyną podawaną doustnie w dawce 3 mg/kg mc nie są jednoznaczne, gdyż efektywność leczenia wyrażona wskaźnikiem SCOARED wahała się w trakcie badania a wynik po 6 tyg. leczenia nie był istotny statystycznie.⁴

Zdaniem eksperta klinicznego, takrolimus jest ważną opcją terapeutyczną dla pacjentów ze zmianami chorobowymi na twarzy, gdzie stosowanie glikokortykosteroidów jest przeciwwskazane.⁵

Bezpieczeństwo terapii

W krótkotrwałych obserwacjach (do 6 mies.) wykazano, że takrolimus zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych zarówno w stosunku do placebo, jak i aktywnych komparatorów. Zauważono zwiększenie ryzyka głównie patologii miejscowych (świąd, pieczenie, zapalenie skóry) oraz zwiększone ryzyko infekcji (skóry oraz zatok) i wystąpienia objawów ogólnych. Działania niepożądane notowano głównie u dorosłych, leczonych takrolimusem 0,1%. Charakterystyka Produktu Leczniczego podaje, że u ok. 50% pacjentów leczonych Protropic® wystąpiły działania niepożądane o podobnym charakterze.^{3,4}

Brak jest rozstrzygających danych, ale istnieją doniesienia o występowaniu raków skóry i chłoniaków u pacjentów stosujących inhibitory kalcyneuryny, stąd EMA zaleca szczególną ostrożność w czasie stosowania tych preparatów, w celu możliwie największego zredukowania potencjalnego zagrożenia wystąpienia nowotworu skóry i chłoniaka. Równocześnie oceniono, iż korzyści związane ze stosowaniem tych preparatów dermatologicznych przeważają nad ryzykiem ich stosowania.⁶

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Analiza ekonomiczna oparta była na nieaktualnych danych kosztowych co znacząco obniżało jej wiarygodność. W przedstawionych porównaniach Protropic® do braku leczenia, w horyzoncie 54 tygodniowym, ICUR wyliczono na nieco ponad 70 lub 50 tys. złotych/QALY w zależności od stężenia leku w maści. Przedstawiono również analizę minimalizacji kosztów w porównaniu do cyklosporyny w horyzoncie 6 tyg. W zależności od przyjętych dawek obu leków, koszt inkrementalny takiego leczenia wahał się w granicach – 100zł do 380zł.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, obciążona podobnymi wadami, wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 1,8; 2,9 i 4,1mln złotych w kolejnych latach refundacji przy założeniu, że preparat będzie przejmował rynek od już dostępnych leków oraz 1,9; 3,1 i 4,5mln złotych przy założeniu, że takrolimus powiększy rynek preparatów stosowanych w AZS.⁴

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna uznała za zasadne nie rekomendowanie finansowanie tego preparatu ze środków publicznych.

Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem Rady zasadne byłoby finansowanie ze środków publicznych takrolimusu (Protropic®) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych oraz u dzieci w wieku dwóch lat i powyżej w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu, lub występuje nadwrażliwość na glikokortykosteroidy, w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością albo w ramach programu zdrowotnego.

Piśmiennictwo:

1. Gliński W. Alergiczne choroby skóry [w] Szczeklik A. (red.) Choroby wewnętrzne. T.II. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2006
2. Samoliński B. (red.) ECAP – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce. Raport z badań przeprowadzonych w latach 2006-2008 w oparciu o metodologię ECRHS II i ISAAC. Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Warszawa 2009
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Protropic
4. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę

5. Stanowisko eksperckie prof. Cezarego Kowalewskiego, Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (ekspert wskazany przez prof. Jerzego Kruszewskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii)
6. European Medicines Agency Recommends Cautious Use Of Protopic/Protopy And Elidel. London, 27 March 2006. Doc. Ref. EMEA/98882/2006