

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ALITRETINOINA ATC D11AX19 (TOCTINO®)

Presentata da PROF.SSA COTTONI Direttore della Clinica dermosifilopatica dell'Università di Sassari – AOU Sassari

In data dicembre 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Toctino è il primo e unico farmaco con indicazione autorizzata e registrata per il trattamento dell'eczema cronico delle mani severo e refrattario ai trattamenti cortisonici topici potenti”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON ALITRETINOINA

Lo 0,5-0,7% della popolazione soffre di eczema cronico delle mani, il cui management comporta l'evitare il contatto con allergeni e irritanti, l'adozione di misure di protezione della pelle e, se necessario, l'utilizzo di corticosteroidi per via topica. La patologia cronicizzata richiede trattamenti con preparazioni a base dei più potenti steroidi disponibili a causa dell'ipercheratosi delle mani che rende difficile l'assorbimento delle preparazioni topiche più comuni.

La percentuale dei pazienti che risulta refrattario ai corticosteroidi topici (circa il 50%) soffre per la formazione di vesciche e di fissurazioni della cute che risultano dolorose oltre che essere potenzialmente pruriginose e suscettibili di infezioni secondarie e sanguinamenti.

L'eczema cronico delle mani severo determina uno stigma sociale disabilitante che è associato con peggioramento della qualità di vita, paragonabile a quello di pazienti con eczema generalizzato e psoriasi.

Inoltre è considerata una delle maggiori cause di prolungata assenza dal lavoro e di perdita del lavoro stesso. I pazienti hanno una diagnosi povera che evidenzia la condizione cronica della malattia.

In Italia il casellario infortuni dell'INAIL (edizione 2008) riporta le “*dermatiti da contatto e altri eczemi*” al sesto posto fra le malattie professionali denunciate.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Non ci sono alternative terapeutiche per i pazienti con eczema cronico delle mani resistente al trattamento con corticosteroidi topici. L'unica opzione alternativa all'alitretinoina è il ricorso al trattamento off-label con immunosoppressori quali ciclosporina, azatioprina e alla fototerapia.

L'alitretinoina orale (9-*cis*-retinoic acid, Toctino®), retinoide endogeno, ha l'indicazione registrata per l'eczema cronico severo alle mani per entrambe le formulazioni di 10 o 30 mg. Si comincia col dosaggio più alto 30 mg per 12–24 settimane in funzione della risposta una volta al giorno. L'interruzione del trattamento è consigliata se la sintomatologia è ancora presente in maniera severa dopo 12 settimane.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La classificazione ai fini della fornitura: medicinale inserito in fascia H soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri ed universitari di dermatologia con servizio di dermatologia allergologica (RNRL).

Il farmaco è sottoposto a Registro AIFA (<http://monitoraggio.farmaci.agenziafarmaco.it>)

Indicazioni registrate:

TOCTINO è indicato negli adulti per il trattamento dell'eczema cronico severo alle mani, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi topici.

E' più probabile che rispondano al trattamento i pazienti affetti da eczema prevalentemente a carattere ipercheratosico rispetto ai pazienti nei quali l'eczema è prevalentemente a carattere disidrosico.

A causa del potenziale teratogeno del farmaco è richiesta l'osservanza di un programma di prevenzione della gravidanza, un mese prima, durante e un mese dopo il trattamento con Alitretinoina. Le prescrizioni di TOCTINO alle donne in età fertile devono essere limitate a 30 giorni di trattamento e la prosecuzione della terapia necessita una nuova prescrizione. Il test di gravidanza, la consegna della prescrizione e la dispensazione di TOCTINO devono avvenire preferibilmente nello stesso giorno. La dispensazione di TOCTINO deve avvenire entro un massimo di 7 giorni dalla data di prescrizione. La dose raccomandata per TOCTINO è 10 mg -30 mg una volta al giorno.

La dose iniziale raccomandata per TOCTINO è di 30 mg una volta al giorno. In pazienti che manifestano effetti indesiderati insostenibili con la dose più elevata può essere valutata una riduzione della dose a 10 mg una volta al giorno. Studi condotti con dosi giornaliere di 10 mg e 30 mg hanno dimostrato che entrambe le dosi permettono la remissione della patologia. La dose di 30 mg ha fornito una risposta più rapida e un tasso di risposta più alto. La dose di 10 mg/die è stata associata a minori effetti indesiderati.

In funzione della risposta, TOCTINO può essere somministrato per un periodo da 12 a 24 settimane.

La sospensione della terapia deve essere valutata per i pazienti che presentino ancora la malattia in uno stadio grave dopo le 12 settimane iniziali di trattamento. In caso di recidiva, i pazienti possono trarre beneficio da ulteriori cicli di terapia con TOCTINO. Le capsule devono essere assunte una volta al giorno durante i pasti.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

I principali dati di efficacia clinica derivano da un trial clinico controllato randomizzato (BACH ovvero BENEFIT OF ALITRETINOIN IN CHRONIC HAND DERMATITIS STUDY) che ha valutato l'efficacia del trattamento giornaliero con alitretinoina per 12-24 settimane versus placebo in pazienti con eczema cronico severo non responsivo a steroidi topici. Si è trattato di uno Studio di Fase III multicentrico che ha arruolato 1.032 pazienti presso 111 centri in Europa e in Canada.

L'endpoint primario dello studio era la percentuale di pazienti con lesioni sulle mani assenti o quasi assenti secondo i criteri della scala di valutazione PGA (Physician Global Assessment).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'endpoint secondario includeva la modificazione dell'intensità dei sintomi individuali quali dolore, arrossamento, spaccature della pelle e gonfiore misurate attraverso la valutazione globale del paziente, l'estensione della malattia, la risposta parziale e il tempo di ricaduta.

Entrambe le dosi testate hanno raggiunto l'endpoint primario, in quanto il 48% di pazienti trattati con Alitretinoina 30 mg e il 28% di pazienti trattati con Alitretinoina 10 mg, dopo 24 settimane, hanno manifestato mani esenti o quasi esenti da lesioni, versus il 17% del gruppo placebo.

L'endpoint secondario, dopo 24 settimane è stata dimostrato nei pazienti trattati con Alitretinoina 30 mg e con Alitretinoina 10 mg con una riduzione dei sintomi rispettivamente del 75% e del 56%, paragonati a una riduzione del 39% del gruppo placebo. La completa o quasi completa scomparsa dei segni della patologia è stata riscontrata nel 40% dei pazienti trattati con Alitretinoina 30 mg e nel 24% di quelli trattati con Alitretinoina 10 mg (15% nel gruppo placebo). La superficie delle mani interessata dalle lesioni è diminuita del 75% per il gruppo trattato con Alitretinoina 30 mg e del 50% per il gruppo trattato con Alitretinoina 10 mg, versus il 33% del gruppo placebo. Circa il 65% del totale dei "responders" (30 mg e 10 mg) non ha avuto ricadute durante i sei mesi del periodo di osservazione post-trattamento.

I 117 pazienti dello studio BACH che hanno avuto una ricaduta secondo i termini descritti nel trial (punteggio pari al 75% dei sintomi delle lesioni totali iniziali) sono stati arruolati in un nuovo studio di fase III di ri-trattamento. Questi sono stati randomizzati in doppio cieco secondo un rapporto 2:1 a ricevere per un periodo di 12-24 settimane il trattamento con il precedente dosaggio di Alitretinoina o con placebo. La risposta delle recidive durante lo studio di "ri-trattamento" è stata una risoluzione quasi completa della malattia nell'80% dei pazienti del gruppo 30 mg (versus 8,3% del placebo) e nel 48% per il gruppo 10 mg (versus 10% per il placebo). L'Alitretinoina a causa della sua struttura retinoide ha un profilo di sicurezza nei trial clinici conforme agli effetti della classe chimica a cui appartiene: fotosensibilizzazione, disturbi psichiatrici, teratogenicità e potenziale diminuzione della spermatogenesi, patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo (mialgia, artralgia, aumento dei livelli di creatinfosfochinasi).

Gli effetti muco cutanei, come secchezza alla cute, agli occhi, alla bocca e alle labbra sono stati descritti in circa il 10% dei pazienti trattati.

Piuttosto comune è stato il mal di testa associato alla terapia in maniera dose dipendente: 20% nel gruppo trattato con 30 mg e 11% nel gruppo 10 mg.

Eventi avversi seri sono rari, ma l'alitretinoina è associata a incrementi di colesterolo totale e trigliceridi che può comportare a futuri eventi avversi cardiovascolari. Il potenziale teratogeno del farmaco ha portato a una specifica raccomandazione introdotta in scheda tecnica che comporta l'osservanza di un programma di prevenzione della gravidanza, un mese prima, durante e un mese dopo il trattamento con Alitretinoina.

5. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Non ci sono studi che dimostrano l'efficacia e la sicurezza dell'alitretinoina per periodi superiori a 48 settimane. Data la natura cronica della patologia e il suo riacutizzarsi ricorrente sono necessari ulteriori studi di follow up a più lungo termine per evidenziare eventi avversi rari e possibilmente per caratterizzare i rischi cardiovascolari

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

potenzialmente legati all'incremento dei livelli di colesterolo osservati nei trial clinici.

Non c'è inoltre alcuna evidenza diretta o indiretta di efficacia maggiore dell'alitretinoina rispetto ai comparatori della pratica clinica off-label.

6. VALUTAZIONE DEI COSTI

TOCTINO - 30 cps 10 mg	€616,65 al pubblico (IVA INCLUSA)	€ 414 Ex factory (IVA ESCLUSA)
TOCTINO - 30 cps 30 mg	€ 616,65 al pubblico (IVA INCLUSA)	€414 Ex factory (IVA ESCLUSA)

Il trattamento di un ciclo di 12 settimane con toctino costa al SSR 1.366,2 euro per entrambi i dosaggi. Questi costi durante l'anno possono raddoppiare se si considera di arrivare a 6 mesi di trattamento e quadruplicare nel caso di necessità di un ri-trattamento per recidiva.

7. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

Per le seguenti motivazioni:

L'alitretinoina al momento è l'unico farmaco sistemico autorizzato per il trattamento dell'eczema cronico severo alle mani, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi, gli altri farmaci fino ad ora utilizzati sono usi off-label.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Estratto determinazione n. 1687/2010 del 23 aprile 2010 (GU 110 del 13/5/2010 SUPPL ORD 88)
3. Bissonette R et al Successful retreatment with alitretinoin in patient with relapsed chronic hand eczema. Br J Dermatol 162: 420-426, 2010.
4. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Br J Dermatol 2008;158:808–17.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

5. Paulden M et al Alitretinoin for the treatment of severe chronic hand eczema Health Technology Assessment 14: 39-46, 2010.
6. Rodgers, M; Griffin, S; Paulden, M; Slack, R; Duffey, S; Ingram, J; Woolacott, N; Sculpher, M. Alitretonin for severe chronic hand eczema - Pharmacoeconomics 2010; 28(5):351-362.
7. Rodgers, M; Griffin, S; Paulden, M; Slack, R; Duffey, S; Ingram, J; Woolacott, N; Sculpher, M. Alitretonin for severe chronic hand eczema: a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics 2010; 28(5):351-362.