



Rekomendacja nr 13/2013

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 4 lutego 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Disulone (dapson), tabletki á 100 mg, we wskazaniu: choroba Duhringa

Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację ze środków publicznych produktu leczniczego Disulone (dapson) tabletki á 100 mg, we wskazaniu: choroba Duhringa.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości¹, iż Disulone (dapson) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w kontroli objawów choroby Duhringa. Według dowodów naukowych, o dość niskiej jakości, odpowiedź na leczenie pojawia się szybko, jednakże stosowanie dapsonu powinno się ograniczać do szybkiego uzyskania poprawy i podtrzymania efektu, do czasu osiągnięcia pełnej skuteczności diety.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki á 100 mg, we wskazaniu: choroba Duhringa, w trybie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dotyczącego produktów leczniczych nie posiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, i sprowadzanych z zagranicy na warunkach określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.

Wnioskowany produkt leczniczy nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski i jest sprowadzany z zagranicy dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, bez konieczności uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne, Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271).

Problem zdrowotny

Dermatitis herpetiformis (opryszczkowe zapalenie skóry = choroba Duhringa – DH) jest skórą manifestacją nadwrażliwości na gluten. Pacjenci z DH zazwyczaj nie mają zaburzeń trawiennych, ale obraz jelit wykazuje charakterystyczne uszkodzenia kosmków jelitowych. Objawia się pęcherzową, swędzącą wysypką o różnym nasileniu, występującą zazwyczaj na łokciach, kolanach, plecach i pośladkach. Choroba ma charakter przewlekły, nawrotowy. Podobnie jak celiakia, DH ma podłoże genetyczne.



DH może się ujawnić w każdym wieku, ale najczęściej ma to miejsce w trzeciej dekadzie życia; bardzo rzadkie jest występowanie DH u dzieci poniżej 3 r.ż. W przeciwieństwie do celiakii, DH jest nieco częściej obserwowana u mężczyzn. Ocenia się, że ok. 5% chorych na celiakię doświadczy w ciągu swojego życia DH.

Podobnie jak celiakia, DH wiąże się z wyższym ryzykiem autoimmunologicznych schorzeń tarczycy (15-20%) oraz cukrzycy typu I. Nieleczona może także prowadzić do chłoniaka jelita, tak jak ma to miejsce w przypadku celiakii.

Rozpowszechnienie tej choroby w Polsce jest szacowane przez ekspertów na 1/500 – 1/10.000 mieszkańców, przy czym zapadalność może się plasować na poziomie 1/5.000 – 1/50.000.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Podstawą leczenia jest trwała i konsekwentna eliminacja glutenu z diety chorego. W celu łagodzenia objawów swędzenia i pieczenia stosuje się leki przeciwzapalne i antyhistaminowe.

Według ekspertów najczęściej stosowanymi w praktyce klinicznej są:

- Dieta bezglutenowa – u wszystkich pacjentów,
- Kortykosteroidy – u ok. 30-40% chorych,
- Dapson – u ok. 50-60% pacjentów.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dapson jest lekiem z grupy sulfonów, wykazującym działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze. Tradycyjnie stosuje się go w leczeniu trądu (w terapii skojarzonej), poza tym znajduje zastosowanie w DH i innych dermatozach, w profilaktyce malarii i pneumocytozy (Pneumocystis carinii pneumonia) u pacjentów z defektami immunologicznymi, zwłaszcza chorych na AIDS.

Wskazania zarejestrowane dla dapsonu to:

- USA:
 - opryszczkowe zapalenie skóry,
 - trąd
- Wielka Brytania:
 - leczenie trądu (w terapii skojarzonej),
 - DH i inne dermatozy,
 - w kombinacji z pirymetaminą w profilaktyce malarii,
 - profilaktyka pneumocytozy (Pneumocystiscarinii pneumonia) u pacjentów z defektami immunologicznymi, zwłaszcza chorych na AIDS.

Disulone jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy).

Dotychczas (dane dotyczą roku 2012) w ramach importu docelowego Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia procedował w sprawie leku Disulone, tabletki á 100 mg, w liczbie jak poniżej:

- Liczba zgód na sprowadzenie – 1548
- Liczba wniosków – refundacja – 661 (ok. 692 opakowania)
- Liczba zgód na refundację – 544

Dapson jest zarejestrowany w 27 krajach:



- | | | |
|-------------|-------------------|----------------|
| 1. Indie | 10. Korea Pd | 19. Rosja |
| 2. USA | 11. Wlk. Brytania | 20. Rumunia |
| 3. Etiopia | 12. Malta | 21. Słowacja |
| 4. Meksyk | 13. Indie | 22. Francja |
| 5. Holandia | 14. USA | 23. Tajlandia |
| 6. Holandia | 15. Australia | 24. Japonia |
| 7. Dania | 16. Nowa Zelandia | 25. Afryka Pd |
| 8. Norwegia | 17. Malta | 26. Japonia |
| 9. Kanada | 18. Niemcy | 27. Portugalia |

Efektywność kliniczna

Nino 2007 (badanie prospektywne z grupą kontrolną). Badanie miało na celu porównanie odpowiedzi pacjentów na dodanie do diety bezglutenowej (GFD) preparatu zawierającego dapson. Grupa kontrolna stosowała jedynie dietę. Grupa badana stosowała dietę bezglutenową oraz dapson w dawkach:

- 100 mg/dzień dla DH od łagodnego do umiarkowanego/
- 150 mg/dzień dla ciężkiego DH
- dawka dapsonu była zmniejszana do najmniejszej efektywnej

Wyniki:

- remisja zmian skórnych - 88,9% leczonych dapsonem vs 87% leczonych GFD
- poprawa zmian skórnych - 11,1% leczonych dapsonem vs 13% leczonych GFD
- czas poprawy u pacjentów z umiarkowanym DH – 3 mies. od rozpoczęcia terapii w grupie dapsonu vs 18 mies. w grupie GFD
- czas do wyzdrowienia – w grupie dapsonu wszyscy pacjenci wyzdrowieli w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia podczas gdy w grupie GFD jedynie 14,3% wyzdrowiało w pierwszym roku terapii

Wnioski z badania są następujące:

- Długotrwałe stosowanie GFD redukuje bądź całkowicie eliminuje potrzebę stosowania dapsonu.
- Pacjenci z łagodną postacią DH powinni stosować jedynie GFD.
- Pacjenci z umiarkowaną do ostrej DH powinni stosować GFD przez pierwsze 12-18 miesięcy leczenia. Jeżeli w przeciągu tego czasu nie nastąpi remisja lub odczuwalna poprawa stanu zdrowia do terapii GFD można dodać dapson, a następnie stopniowo go odstawiać.
- GFD jest podstawowym sposobem leczenia DH, gdy stosowana jest regularnie i przez długi czas ma istotne znaczenie w leczeniu ostrego DH.
- Dapson ma zastosowanie podczas fazy zapalanej DH.
- GFD poprawia morfologię jelita czczego.

Fry 1980. W badaniu obserwowano dwie grupy pacjentów z podejrzeniem DH: z wynikiem IgA dodatnim i ujemnym, dla których raportowano m.in. odsetek pacjentów uzyskujących kompletną odpowiedź na terapię dapsonem.



Ponieważ ostatecznie tylko pacjenci z IgA dodatnim wynikiem mieli zdiagnozowaną chorobę Duhringa, w analizie przytoczono jedynie wyniki dla tej grupy:

- W 3/17 (18%) przypadkach uzyskano całkowite wyleczenie wysypki i pacjenci nie wymagali dalszego leczenia,
- W 14/17 (82%) przypadkach w okresie follow-up wymagane było przyjmowanie dapsonu.

Alexander 1955 (seria przypadków). Do badania włączono 28 pacjentów: 6 przypadków ostrego DH, 16 przypadków umiarkowanego DH oraz 6 przypadków łagodnego DH. Wyniki badania wyglądają następująco:

- u 24 na 28 pacjentów (85,7%) terapia pozwoliła na pełną kontrolę objawów;
- odstawienie leku - sukces terapeutyczny osiągnięto u 4 pacjentów:
 - o u 3 osób objawy nie nawracały przez 14, 16 oraz 34 tygodnie,
 - o 1 osoba miała nawrót choroby w 4 tygodniu po odstawieniu dapsonu i wymagała ponownego rozpoczęcia leczenia;
- przerwanie leczenia miało miejsce u 2 pacjentów z uwagi na:
 - o nagły, niewyjaśniony wzrost poziomu mocznika we krwi;
 - o przewlekłą retykulocytozę u 85-letniego, pacjenta (10%);
- u 4 pacjentów terapia została celowo przerwana na tydzień, co wywołało natychmiastowy powrót objawów, które ustąpiły po przywróceniu terapii;
- wśród 4 pacjentów nieskutecznie leczonych dapsonem były 3 przypadki pacjentów z ciężką postacią choroby, w jednym z nich udało się uzyskać częściową kontrolę choroby co wymagało stosowania dapsonu w dawce 300 mg (lek w takiej dawce nie powinien być stosowany w długotrwałym leczeniu);

W badaniu wykazano, że dapson wykazuje większą skuteczność w grupie pacjentów z lekką do umiarkowanej postaci choroby Duhringa. Terapia nie powinna być przerywana.

Morgan 1955 (seria przypadków). W badaniu oceniono stopień kontroli objawów:

- kontrola bardzo dobra oznaczała całkowite zniknięcie objawów, lub sporadycznie występujący przeczos, zeskorupiałe grudki i pęcherze, brak swędzenia,
- kontrola dostateczna oznaczała obecność niewielkich zmian przez większość czasu, co pewien czas swędzenie.

Uzyskane wyniki prezentowały się następująco:

- bardzo dobra kontrola objawów skórnych - u 23/28 (82%) pacjentów,
- dostateczna kontrola objawów skórnych – u pozostałych 5/28 (18%) pacjentów.

Porównano również retrospektywnie stosowanie dapsonu do sulfapirydyny. W 5 przypadkach nie było to możliwe. Analiza była możliwa u 23 pacjentów:

- 8/23 (35%) pacjentów uzyskiwało lepsze wyniki w trakcie przyjmowania dapsonu,
- 2/23 (9%) pacjentów uzyskało wyższy stopień hamowania objawów przy stosowaniu dapsonu,
- 12/23 (52%) uzyskało zbliżony poziom kontrolowania choroby przy stosowaniu dapsonu lub sulfapirydyny,
- 1/23 (4%) pacjent uzyskał lepszą kontrolę choroby stosując sulfapirydynę.

Stopień hamowania objawów DH przy użyciu dapsonu można określić jako dobry, wydaje się też, że jest lepszy niż w przypadku wcześniej stosowanych terapii. Dapson jest lekiem z wyboru w leczeniu DH, jednakże nie należy całkowicie rezygnować ze stosowania sulfapirydyny ponieważ jak pokazały wyniki może ona dawać porównywalne (12 przypadków) lub lepsze efekty (1 przypadek) u niektórych pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę oparto na jedynym odnalezionym opublikowanym przeglądzie systematycznym, w którym zebrano działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania dapsonu, niezależnie od wskazania. Dodatkowo uwzględniono dostępny w formie abstraktu raport francuskiego centrum pharmacovigilance, a także zestawienie liczby odnalezionych opisów przypadków dotyczących działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z DH leczonych dapsonem.

Lorenz 2012. Rozpowszechnienie objawów niepożądanych wśród osób przyjmujących dapson oszacowano na 1,4% (95% CI: 1,2-1,7%), średni czas do ich wystąpienia wynosił 28 dni. Do najczęściej występujących objawów niepożądanych należały: gorączka, objawy skórne, zapalenie wątroby, limfadenopatia. Występowanie wszystkich czterech w/w objawów (DHS, zespół nadwrażliwości na dapson) odnotowano u 61,6% pacjentów. Ponadto obserwowano eozynofilię, leukocytozę oraz objawy towarzyszące, takie jak nudności i wymioty.

Przerwę w stosowaniu dapsonu (n=251) odnotowano u wszystkich pacjentów leczonych z powodu wystąpienia objawów niepożądanych, 48 pacjentów kontynuowało leczenie dapsonem pomimo wystąpienia objawów niepożądanych.

Wskaźnik śmiertelności wyniósł 9,9%, włączając w to 33 przypadki zgonów w wyniku wystąpienia objawów niepożądanych. Zgony następowały w okresie od 5 do 60 dni od wystąpienia pierwszych objawów. Najczęstszą przyczyną zgonu była niewydolność wątroby, pozostałe odnotowane przyczyny to: wstrząs septyczny, niewydolność płuc, niewydolność wielonarządowa (włączając w to niewydolność wątroby), uszkodzenie szpiku kostnego oraz zawał serca. W przypadku 3 pacjentów przyczyna zgonu nie została odnotowana.

Opóźnione odstawienie leku po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości nie zwiększało istotnie statystycznie ryzyka zgonu [OR=1, 88 (95% CI: 0,28-6,15), p=0,30, n=251].

Benedetti-Bardet 2001 (abstrakt). W okresie od 1983 do 1998 roku odnotowano 249 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu Disulone, zgłoszonych do ośrodków zajmujących się pharmacovigilance oraz do firmy Aventis. Każde ze zgłoszonych działań niepożądanych zostało zweryfikowane wraz z ustaleniem przyczyny wystąpienia. Do głównych działań niepożądanych należały:

- 117 dyskrazja krwi (głównie neutropenia i agranulocytoza, rzadziej methemoglobinemia, hemoliza, makrocytoza, anemia, anemia aplastyczna, hemochromatoza lub sulfhemoglobinemia);
- 29 objawów nadwrażliwości;
- 39 reakcji skórnych, głównie wysypki;
- 27 uszkodzeń wątroby (cholestatyczne, cytolityczne lub postać mieszana);
- 27 neurologicznych i psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych, włączając w to 7 przypadków neuropatii aksonalnej;
- 10 zdarzeń żołądkowo-jelitowych, głównie nudności i wymioty;
- 5 zgonów: 4 przypadki posocznicy, w tym jedna nie związana ze stosowaniem dapsonu, oraz krwawienie z przewodu pokarmowego związane z chorobą podstawową;

Autorzy podsumowują, iż należy zwrócić szczególną uwagę na reakcje nadwrażliwości oraz agranulocytozę, które mogą być przyczyną śmierci pacjenta w przypadku, gdy stosowanie Disulone nie zostanie przerwane.

Opisy przypadków

Zidentyfikowano następujące działania niepożądane obserwowane w trakcie terapii dapsonem w kolejności od najczęściej opisywanych:

- methemoglobinemia (7 publikacji),
- neuropatia obwodowa (6 publikacji),
- agranulocytoza (5 publikacji),

- zespół nadwrażliwości (4 publikacje),
- hepatosyderoza (hemochromatoza) (2 publikacje),
- ostre zatrucie dapsonem (2 publikacje),
- hipoalbuminemia (2 publikacje),
- zaburzenia psychiczne (2 publikacje),
- zaburzenia funkcji wątroby (1 publikacja),
- anemia (1 publikacja),
- obniżenie HbA1c (1 publikacja),
- ostre zapalenie trzustki (1 publikacji),
- perforacja pęcherzyka żółciowego (1 publikacja),
- spłycony oddech i sinica (1 publikacja),
- neurotoksyczność (1 publikacja),
- zapalenie wątroby (1 publikacja),
- martwica brodawek nerkowych (1 publikacja).

Producent w charakterystyce produktu leczniczego wskazuje na konieczność zachowania środków ostrożności w przypadku pacjentów z chorobami serca i płuc. Bardziej narażeni na hemolityczne działania niepożądane są pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej lub reduktazy methemoglobinowej, lub hemoglobina M. Dapson należy stosować ostrożnie w przypadku anemii. Zalecane jest aby ciężkie anemie zostały wyleczone przed rozpoczęciem terapii dapsonem.

Dapson jest przeciwwskazany u pacjentów wykazujących nadwrażliwość na sulfonamidy i sulfony lub którąkolwiek substancję pomocniczą (np. laktozę) oraz u pacjentów z ciężką niedokrwistością, porfirią, ciężkim niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Stosunek kosztów do efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika

Nie oszacowano wpływu na budżet płatnika publicznego z powodu braku danych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji finansowania leku we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawa prawna rekomendacji:

Rekomendacja nr 14/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego „Disulone (dapson), tabletki á 100 mg, we wskazaniu: pemfigoid oczny” została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 09.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17184-3/AL/12), uzupełnionego pismem z dnia 24.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17875-1/AL/13) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 27/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsone), tabletki á 100 mg w pemfigoidzie ocznym.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsone) tabletki á 100 mg w pemfigoidzie ocznym.
2. Raport Nr: AOTM-DS-0431-2/2013 Disulone (dapsonum) tabletki 100 mg, we wskazaniu: Pemfigoid oczny. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego