



Rekomendacja nr 14/2013

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: pemfigoid oczny

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

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości¹, iż pemfigoid oczny jest bardzo ciężką i bardzo trudną w leczeniu chorobą, prowadzącą do niepełnosprawności. Dowody o dość niskiej jakości sugerują, że dapson jest jednym z nielicznych leków, który może być skuteczny w leczeniu tej choroby.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki á 100 mg, we wskazaniu: pemfigoid oczny, 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 nieposiadających 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

Pemfigoid bliznowaciejący oczny to rzadka skórno-śluzówkowa choroba autoimmunologiczna, która przebiega na poziomie błony podstawnej nabłonka spojówkowego. Powoduje powstawanie podskórnych i podnabłonkowych pęcherzy oraz bliznowaceń. Występuje samoistnie.

Charakterystyczne etapy przebiegu choroby to:



- Etap początkowy - objawy „przewlekłego zapalenia spojówek” z przerostem brodawkowatym,
- Etap drugi - przemijające pęcherze spojówkowe, które pękając powodują owrzodzenia, jak również błony rzekome,
- Etap końcowy - spływanie sklepień worka spojówkowego w wyniku postępującego włóknienia, spłaszczenie mięska łzowego, zrosty spojówkowe oraz ograniczenie ruchomości gałki.

Konsekwencją pemfigoidu jest głębokie upośledzenie wydzielania łez oraz wysychanie oka i utrata wzroku z powodu zmętnienia rogówki. Zmętnienie i bielmo rogówki mogą być skutkiem mechanicznego uszkodzenia przez bliznowato podwinięte powieki i nieprawidłowy wzrost rzęs.

Według opinii przekazanych przez ekspertów liczba pacjentów w Polsce może oscylować w przedziale wartości od 760 do 3800. W przypadku nowych zachorowań w ciągu roku liczba pacjentów może wahać się koło 380 pacjentów. W ocenie ekspertów 60% pacjentów z pemfigoidem ocznym kwalifikuje się do stosowania dapsonu.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

W stanie ostrym stosowane są kortykosteroidy (wiąże się to jednak z ryzykiem zakażenia rogówki, jej owrzodzenia i perforacji), dlatego też zaleca się miejscowe stosowanie witaminy A. Należy starać się nie dopuścić do wtórnych infekcji (antybiotyki). W ciężkim stanie stosuje się leki cytostatyczne, dapson i leki immunosupresyjne.

Leczenie skutków jest objawowe: substytuty łez, leczenie operacyjne nieprawidłowego położenia brzegu powiekowego i rzęs, zamknięcie punktów łzowych (jeśli nie są zrośnięte w procesie bliznowacenia), w przypadku bielma - keratoproteza.

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.

Mechanizm działania leku w pemfigoidzie ocznym nie został ustalony. Dapson tylko hamuje chorobę, nie wpływa na skórne osadzanie IgA. Może działać jako immunomodulator.

Wskazania zarejestrowane dla dapsonu to:

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

Disulone jest lekiem nie posiadającym 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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dostępnych doniesień naukowych włączono do analizy 6 publikacji, w tym jedno randomizowane badanie kliniczne bez kontroli placebo opublikowane w 1986 roku porównujące dapson z cyklofosfamidem w leczeniu pemfigoidu ocznego w populacji 40 pacjentów.

Na podstawie odnalezionych publikacji można wnioskować, że dapson może być skuteczną terapią w leczeniu pemfigoidu ocznego.

- W przeglądzie Saw i wsp. 2008 zamieszczono informacje, że leczenie 47% pacjentów zakończyło się powodzeniem, natomiast 30% sukcesem z pewnymi ograniczeniami.
- W przeglądzie Miserocchi i wsp. 2012 w populacji 61 pacjentów najczęściej stosowanym lekiem był dapson (50%). W badanej populacji uzyskano kontrolę objawów u 90% pacjentów.
- Autorzy przeglądu Gurcan i wsp. 2009 wskazali dapson, jako najskuteczniejszy lek w terapii umiarkowanie aktywnego pemfigoidu bliznowatego oczu w porównaniu z cyklofosfamidem i azatiopryną (ogólny współczynnik odpowiedzi dapsonu stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z kortykosteroidami lub immunosupresantami wynosił 84%).
- Wyniki badania randomizowanego Foster 1986 wskazują na przewagę cyklofosfamidu (100% odpowiedź na leczenie) nad dapsonem (70% odpowiedź na leczenie) w terapii pemfigoidu ocznego. Należy mieć na uwadze, że w badaniu brało udział 40 uczestników, a autorzy podkreślają, że gdyby zakwalifikować do leczenia tylko pacjentów w średnio lub nieznacznie zaawansowanym stadium choroby, uzyskano by pozytywną odpowiedź na leczenie w 88% przypadków.

Przeglądy Piette i wsp. 2011 oraz Kirtschig i wsp. 2002 odwołują się do publikacji Gurcan i wsp. 2009 oraz Foster 1986.

Bezpieczeństwo stosowania

W przytoczonych badaniach zostały wymienione stwierdzone działania niepożądane:

- W badaniu Foster 1986 u 19/20 pacjentów stwierdzono hemolizę, odnotowano spadek poziomu hemoglobiny, retikulocytozę (3-9%), nudności, wymioty, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej (7/20 pacjentów), neuropatia obwodowa.

- Inne najczęściej spotykane działania niepożądane to leukopenia, uszkodzenie wątroby i nadciśnienie (Miserocchi i wsp. 2002). W badaniu Miserocchi i wsp. 2002 zauważono, że dapson jest odpowiedzialny za największą liczbę działań niepożądanych (43/61 pacjentów).
- W przeglądzie Gurcan i wsp. 2009 zamieszczono informację, że u 11% pacjentów leczonych dapsonem pojawiły się działania niepożądane wymagające przerwania leczenia.

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 hemoglobiną 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

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia w ocenianym wskazaniu.

Haute Autorité de Santé (HAS), styczeń 2011 r. - Pemfigoid bliznowaciejący jest często oporny na leczenie konwencjonalne. Pierwsza linia leczenia opiera się na preparacie dapson w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi w ciężkiej lub zaawansowanej chorobie.

Wiele preparatów (dapson, IVIG, mykofenolanmofetylu, rytuksymab lub sulfasalazyna) wykazało pozytywną odpowiedź na leczenie u pacjentów chorych na pemfigoid w jednej lub więcej publikacji. Jednakże poziom dowodów naukowych tych publikacji jest niski, ponieważ informacje pochodzą z opisów pojedynczych przypadków lub ich serii.

W pemfigoidzie bliznowaciejącym ocznym w początkowym etapie następujące leki są rekomendowane:

- dapson: 50 do 150 mg/ dzień;
- sulfasalazyna: w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności dapsonu.

W przypadku braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi po upływie 3 miesięcy, rekomendowane są następujące leki w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi:

- mykofenolanmofetylu,
- cyklofosfamid doustnie;

Jeśli na nie również odpowiedź jest zbyt mała należy wprowadzić IV immunoglobuliny.

W późniejszym etapie (zmniejszone otwarcie szpary powiekowej lub pojawienie się zmętnienia rogówki) leki rekomendowane to:

- dapson: 50 do 150 mg/dzień, w połączeniu z:
 - o cyklofosfamidem w bolusie 750mg/m² miesięcznie,

- o lub etanerceptem: 25mg, 2 razy/tydzień podskórnice,
- o lub immunoglobulinami IV: 2 do 3g/kg przez 3 cykle IgIV dziennie, przy czym każdy cykl powtarza się co 2 do 6 tygodni,
- o lub rituximabem: 1 g IV, powtarzać raz na 15 dni; pierwszy wlew może być związany z podaniem kortykosteroidów (prednizolon) 0,5 do 1 mg/kg/dzień (jeżeli zapalenie oczu jest znaczne).

Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie hydrokortyzonu w powyższych wskazaniach. Hydrokortyzon zalecany jest zarówno w leczeniu dzieci, jak i dorosłych. Zalecany jest też w leczeniu kobiet w ciąży z uwagi na to, że nie przenika do łożyska.

Odnaleziono jedną rekomendację odnoszącą się do refundacji dapsonu w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych.

Haute Autorité de Santé (HAS), 15 października 2008 r. - Rekomendowane jest utrzymanie na liście leków refundowanych (z 65% refundacją) preparatu Disolone (dapsonum + szczawian żelaza) we wcześniej ustalonych wskazaniach m.in. leczenie pemfigoidu.

Należy również zaznaczyć, że HAS rekomendował refundację preparatu Buccopert (beklometazon) z 35% zniżką dla pacjenta we wskazaniu leczenie pemfigoidu bliznowaciejącego.

Podstawa prawna rekomendacji:

Rekomendacja nr 14/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disolone (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 Disolone (dapson), 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 Disolone (dapson) tabletki á 100 mg w pemfigoidzie ocznym.
2. Raport Nr: AOTM-DS-0431-2/2013 Disolone (dapsonum) tabletki 100 mg, we wskazaniu: Pemfigoid oczny. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.