



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 34/2013 z dnia 4 lutego 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: leczenie łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA

Rada uważa za zasadne wydanie zgody na refundację Meladinine (methoxsalenum) we wskazaniu: leczenie łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA.

Uzasadnienie

Meladinine jest standardowym psolarenem przy naświetlaniu PUVA. Stosowana doustnie jest często źle tolerowana przez pacjentów. Ogranicza to znacznej grupie pacjentów dostęp do terapii PUVA. Zastosowanie ww. produktu leczniczego w postaci płynu stosowanego miejscowo, zamiast podawanego doustnie, może znacząco zmniejszyć liczbę działań niepożądanych, przy podobnym efekcie terapeutycznym.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwory a 50 ml i 500 ml we wskazaniu: łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA oraz łuszczyca krostkowa dłoni i stóp.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zlecenie MZ dotyczy dwóch problemów zdrowotnych tj. leczenia łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA (psolaren + naświetlanie UVA) oraz leczenia łuszczyca krostkowej dłoni i stóp, które zostaną przedstawione oddzielnie poniżej.

Leczenie łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA: łuszczyca jest to genetycznie uwarunkowane przewlekłe schorzenie skóry o nawrotowym przebiegu. Choroba cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka i złuszczać się wykwitami grudkowatymi, które nie pozostawiają śladu przy usunięciu. Występuje ona w przybliżeniu u 2% populacji Polski, Europy, czy USA. Choroba ta występuje na całym świecie i u każdej rasy, chociaż istnieją duże różnice w częstości występowania w różnych krajach. Dotychczas nie opracowano leków, które całkowicie wyleczyłyby łuszczycę. Dlatego terapię, z okresowymi przerwami, należy kontynuować do końca życia. Przy postaci zwykłej łuszczyca, zazwyczaj stosuje się wyłącznie leczenie zewnętrzne, które polega na usunięciu łusek, po czym ogranicza się nadmierną proliferację naskórka. W celu usunięcia łusek należy zastosować maść zawierającą 5-10% kwasu salicylowego. Następnie stosują się: dziegcie, antralinę, kortykosteroidy i pochodne witaminy D3. W leczeniu ogólnym łuszczyca najbardziej efektywną metodą jest oceniana fotochemoterapia (PUVA).



Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp - jest odmianą łuszczycy, charakteryzującą się krostkowymi wykwitami na złuszczającym na rumieniowym podłożu. Wyraźnie odgraniczone ogniska przechodzą na boczne powierzchnie stóp i rąk. Możliwe jest jednoczesne występowanie zarówno łuszczycy zwykłej, jak i odmiany krostkowej dłoni i stóp lub poprzedzenie wystąpienia ognisk w innej lokalizacji przez odmianę krostkową dłoni i stóp. Za najbardziej skuteczną, chociaż wciąż mało satysfakcjonującą metodę leczenia uznaje się podawanie retinoidów ZDAJE SIĘ, ŻE RETYNOIDY. Podejmowane są również próby leczenia łuszczycy krostkowej dłoni i stóp przy użyciu antagonistów TNF- α .

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Meladinine 0,3% (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwłuszczycowe do stosowania zewnętrznego, psolareny, kod ATC: D05AD02) zawiera substancje czynną metoksalen, który należy do leków z grupy furokumaryn, które pod wpływem długich fal promieniowania UV (UV-A, 320 – 400 nm) dają odczyny fototoksyczne. Poprzez powstawanie podwójnego łańcucha metoksalen wstrzymuje syntezę naskórkowego DNA, hamując w ten sposób hiperproliferyzację naskórka, charakterystyczną dla łuszczycy. Zaobserwowano również reakcje zapalne, po których następuje zwiększenie syntezy melaniny i liczby melanocytów oraz zgrubienie warstwy rogowej naskórka. Metoksalen nie działa samodzielnie; aktywowany jest przez promieniowanie UV-A. Ani zwykłe światło, ani krótkie fale promieniowania UV (UV-B lub UV-C) nie powodują aktywacji metoksalenu. Podawanie metoksalenu jest zatem właściwe, jeśli dysponuje się odpowiednim sprzętem do naświetlania.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało wydane przez FDA 3 grudnia 1954 r. Przedmiotowy produkt leczniczy (we wnioskowanym wskazaniu) nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Nie znaleziono danych dotyczących szczegółowych wskazań zarejestrowanych dla produktu leczniczego Meladinine 0,3% (roztwór) z uwagi na brak dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Alternatywne technologie medyczne

Wg opinii eksperta klinicznego, do którego zwrócił się AOTM, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Meladinine 0,3% (metohoxsalenum) w praktyce klinicznej w każdym z dwóch ocenianych wskazań (w zakresie leczenia miejscowego) są: cygnolina, calcypotriol z betametazonem, kortykosteroidy miejscowe. Natomiast w zakresie leczenia systemowego praktyka kliniczna polega na stosowaniu retinoidów oraz metotreksatu (rzadko).

Zgodnie z Załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. we wskazaniu leczenie łuszczycy refundowane są produkty lecznicze z grupy 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę o dużej sile działania – są to substancje czynne: Clobetasolum, Fluticasonum, Mometasonum; poziom odpłatności 50%. Z grupy retinoidów, substancja czynna acitretinum jest finansowana ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym leczenie łuszczycy), finansowanie w grupie limitowej 53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy – acytretyny, poziom odpłatności ryczałt.

Ponadto produkt leczniczy Daivobet (calcypotriol z betametazonem) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Z uwagi na brak informacji na temat drogi podania oraz dawkowania wnioskowanego leku, zdecydowano się przedstawić odnalezione badania opisujące miejscowe użycie metoksalenu (8-methoxypsoralenu), a także w postaci rozpuszczonej w tzw. kąpeli.

Odnaleziono 4 badania pierwotne oraz 1 opracowanie wtórne. Dwa badania (Danno 1982 oraz Layton 1991) oceniały miejscowe użycie metoksalenu, jedno badanie (Shephard 1998) porównywało kąpiele z miejscowym użyciem płynu 8-MOP, jedno badanie (Hofe 2006) porównywało kąpiele oraz podanie doustnym 8-methoxypsoralenu. Pacjentów z łuszczycą obejmowały 2 badania (Danno 1982,

Shephard 1998), natomiast pacjentów z łuszczycą krostkową dłoni i stóp uwzględniono w 3 badaniach (Layton 1991, Shephard 1998, Hofe 2006). Opracowanie wtórne Handa 2010 dotyczyło nowych trendów w leczeniu łuszczycy: głowy, dłoni i stóp oraz paznokci i opierało się na niesystematycznym przeglądzie literatury.

Istotnymi ograniczeniami analizy klinicznej jest mała liczba włączonych badań, które dodatkowo charakteryzowały się niską jakością oraz małą liczebnością populacji. Ponadto, żadne odnalezione badanie nie uwzględniało wnioskowanego stężenia roztworu metoksalenu (0,3%).

W badaniu Danno 1982 wskazano na skuteczność terapii PUVA z zastosowaniem miejscowym 8-metoksypsoralenu. Z kolei badanie Layton 1991 wskazywało na ograniczoną skuteczność miejscowego zastosowania 8-metoksypsoralenu w terapii PUVA, jednakże dotyczyło ono miejscowego stosowania emulsji, a zlecenie MZ obejmowało roztwór.

W badaniu Shephard 1998 stwierdzono, iż różnice pomiędzy metodą PUVA z zastosowaniem kąpieli, a PUVA z użyciem płynu mogą być opisane jako terapia „łagodna” vs „silna”, a lepsze wyniki leczenia zależą od wskazań klinicznych. Natomiast w badaniu Hofe 2006 stwierdzono, iż w pierwszych 4 tygodniach leczenia, PUVA z terapią doustną jest nieznacznie efektywniejsza od PUVA z użyciem kąpieli, ale powoduje więcej ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych (nudności i/lub zawroty głowy). W pozostałych badaniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane: oparzenia po naświetlaniach promieniami UV, pęcherze, świąd i rumień.

Bezpieczeństwo - dodatkowe informacje

Według Goodmann 2007 preparaty zawierające psoraleny mogą być stosowane podczas kąpieli w postaci rozpuszczonej w wodzie w celu zminimalizowania absorpcji ogólnoustrojowej. Przy wykorzystaniu preparatów do stosowania zewnętrznego wzrasta ryzyko wystąpienia fototoksyczności metody PUVA. Głównymi objawami ubocznymi o ostrym nasileniu wynikającymi ze stosowania metody PUVA są: nudności, wykwity pęcherzowe, bolesny odczyn. Przewlekłe stosowanie terapii PUVA przyspiesza proces starzenia się skóry i rozwój ognisk rogowacenia świetlnego, a także niemelanocytowych raków skóry (np. kolczystokomórkowego) oraz czerniaka złośliwego.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wskazanie: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA

Dokonano przeglądu aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego odnośnie do leczenia łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA substancją czynną metoksalenum. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych, odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, z czego 4 oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych, natomiast jedna z rekomendacji została opracowana przez panel ekspertów. Rekomendacje pochodzą z lat 2009-2012 i zostały opublikowane w języku angielskim oraz polskim. W większości rekomendacje zalecają stosowanie miejscowej terapii PUVA z użyciem metoksalenu do leczenia łuszczycy. Część rekomendacji wskazuje na wyższość aplikacji miejscowej

metoksalenu w porównaniu z jego doustnym podaniem. Za miejscowym podaniem metoksalenu przemawia mniejsza ekspozycja na promieniowanie UVA i rzadziej występujące działania niepożądane.

Wskazanie: leczenie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp

W ramach analizy przeprowadzono wyszukiwanie baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych, w celu odnalezienia aktualnych rekomendacji metoksalenu w leczeniu łuszczycy krostkowej dłoni i stóp. Wyszukano 3 rekomendacje kliniczne pochodzące z lat 2009-2012. Dwie rekomendacje zostały oparte na przeglądzie systematycznym i są opublikowane w języku angielskim, trzecia rekomendacja jest opinią ekspertów i została napisana w języku polskim.

Każda z rekomendacji klinicznych wymienia miejscową fotochemioterapię, z zastosowaniem metoksalenu w połączeniu z naświetlaniem promieniami UVA (PUVA), jako jeden ze sposobów leczenia łuszczycy dłoni i stóp. Rekomendacje wydane zostały w większości na podstawie niekonsekwentnych lub ograniczonych jakościowo badań. Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują na niskie przenikanie do krwi metoksalenu po podaniu miejscowym, co jest istotną zaletą, biorąc pod uwagę działania niepożądane doustnej formy tej substancji czynnej.

Uwaga analityka: Część rekomendacji odnosi się ogólnego leczenia łuszczycy dłoni i stóp, nie koncentrując się na odmianie krostkowej tego schorzenia.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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

[Redacted]

[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-2/2013, „Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniach: łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA, łuszczycy krostkowa dłoni i stóp”, 30 stycznia 2013.

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

1. Stanowisko eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 4 lutego 2013r.