



**Rekomendacja nr 20/2013**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 4 lutego 2013 r.**  
**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu**  
**leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml**  
**i 500 ml we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i stóp**

**Prezes Agencji rekomenduje** uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml i 500 ml we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i stóp.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, w ocenie której Meladinine jest standardowym psolarenem przy naświetlaniu PUVA. Stosowana doustnie jest często źle tolerowana przez pacjentów, co ogranicza znacznej grupie pacjentów dostęp do terapii PUVA. Zastosowanie przedmiotowego produktu leczniczego w postaci płynu stosowanego miejscowo, zamiast podania doustnie, mogłoby znacząco zmniejszyć liczbę działań niepożądanych, przy podobnym efekcie terapeutycznym.

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, 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 jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) 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**

Łuszczyca jest jednym z najcięższych, genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry. Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (ang. *pustulosis palmo-plantaris - PPP*) jest odmianą choroby, charakteryzującą się krostkowymi wykwitami na złuszczającym, rumieniowym podłożu. Wyraźnie odgraniczone ogniska przechodzą na boczne powierzchnie stóp i rąk; możliwe jest równoczesne występowanie łuszczycy zwykłej i odmiany krostkowej dłoni i stóp lub poprzedzenie wystąpienia ognisk w innej lokalizacji przez odmianę krostkową dłoni i stóp.



Zmiany pojawiają się zwykle wyłącznie na stopach, zajmując głównie śródstopie i boczne powierzchnie, rzadziej powierzchnie palców i przodostopie. Mniej spotykanym umiejscowieniem są jednocześnie zmiany na stopach i dłoniach, lub tylko na dłoniach. Ogniska są zwykle symetryczne. Na skórze pojawiają się pęcherzyki z treścią ropną, których wielkość waha się od kilku milimetrów do kilku centymetrów. Wykwity krostkowe o charakterystycznym brązowym kolorze, zlokalizowane są na skórze zmienionej zapalnie. Jednocześnie może występować gojenie się części zmian i wysiew kolejnych.

Większość (90 % przypadków) łuszczycy krostkowej dłoni i stóp notuje się u kobiet. Choroba najczęściej ujawnia się u 50-60 letnich osób, przeważnie nie występuje w populacji dzieci.

Przyczyny powstania tego typu łuszczycy nie są poznane. Istnieje koncepcja wskazująca na chorobę, jako skórny manifestację uogólnionego schorzenia autoimmunologicznego. Do rozpoznania stosuje się badanie histologiczne, gdzie w łuszczycy krostkowej występują charakterystyczne zmiany *pustula spongiformis*. Rozpoznanie różnicowe przy łuszczycy dłoni i stóp to związek między zmianami, a wewnątrzustrojowymi ogniskami zakaźnymi, grzybica (*tinea*), gdzie o rozpoznaniu decyduje badanie mikrobiologiczne, oraz wyprysk (*eczema dyshidroticum*) bez pierwotnych wykwitów krostkowych.

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Za najbardziej skuteczną metodę leczenia uznaje się podawanie retinoidów. Podejmowane są również próby leczenia łuszczycy krostkowej dłoni i stóp przy użyciu antagonistów TNF- $\alpha$ .

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Meladinine 0,3% (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe do stosowania zewnętrznego, psoraleny, kod ATC: D05AD02) zawiera metoksalen, należący do leków z grupy furokumaryn, które pod wpływem długich fal promieniowania UV (UV-A, 320 – 400 nm) dają odczyn fototoksyczny. Poprzez powstawanie podwójnego łańcucha substancja wstrzymuje syntezę naskórkowego DNA, hamując hiperproliferyzację naskórka, typową dla łuszczycy. Zaobserwowano także reakcje zapalne, po których następuje zwiększenie syntezy melaniny i liczby melanocytów oraz zgrubienie warstwy rogowej naskórka. Metoksalen aktywowany jest przez promieniowanie UV-A. Zwykle światło, ani krótkie fale promieniowania UV nie powodują jego aktywacji.

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

Nie odnaleziono danych dotyczących szczegółowych wskazań zarejestrowanych dla produktu leczniczego Meladinine 0,3% (roztwór)- brak dostępnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W 2012 r. wydano 135 zgód na sprowadzenie i 90 na refundację produktu, ze średnią ceną za opakowanie 50,53- 50 ml i 244,87- 500 ml (cena netto w PLN –III kwartał 2012 r.).

Methoxsalenum w postaci kapsułek (produkt leczniczych Oxoralen) jest w Polsce finansowana ze środków publicznych (obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.), w grupie limitowej 52.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - psoraleny – metoksalen, za odpłatnością 30%.

Z uwagi na brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce, jak i rejestracji centralnej w Unii Europejskiej, dla produktu leczniczego Meladinine 0,3% nie ma oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w krajach Unii.

### **Efektywność kliniczna**

Odnaleziono 4 badania pierwotne i jedno opracowanie wtórne. Pacjentów z łuszczycą krostkową dłoni i stóp uwzględniono w trzech 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.

W badaniu Layton 1991 nie wykazano istotnych różnic między substancją aktywną, a placebo w porównaniu do stanu początkowego. Zbliżone odsetki pacjentów w porównywanych grupach osiągnęły wyniki *improved*, *worse* oraz *static* (żaden z pacjentów nie osiągnął wyniku *clear*).

Porównania procentowej powierzchni zajętej chorobą w ocenianych grupach wykazały znaczącą poprawę w czasie pierwszych 4 tyg. ( $p < 0,05$ ) oraz 8 tyg. ( $p < 0,004$ ) leczenia. Porównanie pomiędzy ocenianymi grupami wykazało istotną statystycznie różnicę w poprawie stanu skóry zarówno dla grupy, u której leczono dłonie ( $p = 0,003$ ), jak i stopy ( $p = 0,009$ ).

W badaniu Shephard 1998 z 37 pacjentów, 15 (40%) odpowiedziało lepiej na metodę PUVA z użyciem kąpeli w porównaniu z 11 (30%) pacjentami, którzy lepiej odpowiedzieli na metodę PUVA z użyciem płynu. Obie terapie były równie skuteczne (lub nieskuteczne) u 8 (20%) pacjentów. Trzech pacjentów (10%) z łuszczycą krostkową dłoni i stóp, z bardzo wrażliwą skórą, początkowo wybrało PUVA z kąpielą, a ustąpienie zmian nastąpiło dopiero po zmianie terapii na PUVA z użyciem płynu.

Wnioski autorów badania Hofe 2006: w pierwszych 4 tygodniach leczenia, PUVA z terapią doustną okazała się nieznacznie efektywniejsza od metody z kąpielą, ale powodowała więcej ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Preparaty zawierające psolareny mogą być stosowane podczas kąpeli w postaci rozpuszczenia 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 rumieniowy.

Objawy osiągają maksymalne nasilenie w okresie 48-72 godzin od zabiegu. Przewlekłe stosowanie terapii PUVA przyspiesza starzenie się skóry i rozwój ognisk rogowacenia świetlnego oraz niemelanocytowych raków skóry i czerniaka złośliwego.

### **Stosunek kosztów do efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego odnoszą się zasadniczo do leczenia łuszczycy dłoni i stóp, nie koncentrując się na odmianie krostkowej. Stosowanie leczenia ogólnego zalecane jest przy łuszczycy od postaci umiarkowanej do ciężkiej, jednak z uwagi na duże utrudnienia w funkcjonowaniu pacjenta z łuszczycą dłoni i stóp, stosuje się często leczenie ogólne nawet w przypadkach o charakterze łagodnym. W pierwszej kolejności zalecane jest stosowanie terapii miejscowej: silnych glikokortykosteroidów w połączeniu z lekami keratolitycznymi w okluzji, pochodnych witaminy D3 z silnymi glikokortykosteroidami w okluzji, dziegci w połączeniu z glikokortykosteroidami i lekami keratolitycznymi.

Leczenie miejscowe często skojarzone jest z miejscową fotochemoterapią (kąpiel w wodzie z rozpuszczonym metoksalenem (8-Methoxyypsoralen) w połączeniu z naświetlaniem promieniami UVA oraz psoralen w postaci preparatów bezpośrednio наносzonych na skórę) lub leczeniem laserem ekcymerowym. Dopiero, gdy terapia miejscowa oraz leczenie skojarzone okażą się nieskuteczne, zalecane jest leczenie ogólne: cyklosporyny A, metotreksat, acytretyna oraz ustekinumab.

American Academy of Dermatology 2010, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. W leczeniu łuszczycy zlokalizowanej na dłoniach i stopach (nie tylko odmiany

krostkowej) stosuje się metodę PUVA z zastosowaniem miejscowym psoralenów. Stosuje się do tego 8-methoxypsoralen (methoxsalen) w postaci maści, roztworu bezpośrednio nakładanego na skórę lub roztworu rozcieńczonego z wodą. Zgodnie z rekomendacją w leczeniu łuszczycy dłoni i stóp należy użyć 0,1% 8-methoxypsoralenu dwa do trzech razy tygodniowo, na pół godziny przed naświetlaniem promieniami UVA. Początkowa dawka promieniowania powinna wynosić 0,25-0,5 J/cm<sup>2</sup>, będąc zwiększana o 0,25-0,5 J/cm<sup>2</sup>. Badania dotyczące miejscowego stosowania metody PUVA, u pacjentów chorych na łuszczycę dłoni i stóp nie wykazały obecności psoralenu we krwi, jednak przy stosowaniu substancji na większą powierzchnie ciała, możliwe jest jej wykrycie w organizmie.

Canadian Dermatology Association 2009, Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 1st Edition. W pierwszej linii leczenia łuszczycy krostkowej dłoni i stóp jest rekomendowany acetonid triamcynolonu lub klobetazol propionianu w okluzji; w drugiej linii leczenia stosuje się środki o działaniu ogólnoustrojowym, jak cyklosporyna lub alefacept. Kolejnym sposobem leczenia brany pod uwagę u pacjentów kwalifikujących się do tego typu terapii są miejscowe wstrzyknięcia acetonidu triamcynolonu i RePUVA (stopień wiarygodności tej rekomendacji w oparciu o badania nieanalityczne).

### **Podstawa prawna rekomendacji**

Rekomendacja nr 20/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: łuszczycza krostkowa dłoni i stóp, roztwór 50 ml i 500 ml, została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 09.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17184-7/AL/12), uzupełnionego pismem z dnia 24.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17875-1/AL/13) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 35/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: łuszczycza krostkowa dłoni i stóp.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: łuszczycza krostkowa dłoni i stóp.
2. Raport Nr: AOTM-RK-0431-1/2013 Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: leczenie łuszczycy krostkowej dłoni i stóp (...). Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.