



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 26/2013 z dnia 4 lutego 2013
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego Disulone (dapson),
tabletki á 100 mg w chorobie Duhringa

Rada uważa za zasadne wydanie zgody na refundację leku Disulone (dapson) we wskazaniu: leczenie choroby Duhringa.

Uzasadnienie

Według dowodów naukowych o dość niskiej jakości, Disulone (dapson) jest skuteczną opcją terapeutyczną w kontroli objawów Choroby Duhringa, a odpowiedź na leczenie pojawia się szybko. Stosowanie dapsonu powinno się ograniczać do szybkiego uzyskania poprawy i podtrzymania efektu, do czasu osiągnięcia pełnej skuteczności diety.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki á 100 mg w chorobie Duhringa. Oceniany produkt leczniczy nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14). 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

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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dapson nie posiada 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, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



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

Alternatywne technologie medyczne

W opinii eksperta klinicznego obecną praktykę w leczeniu choroby Duhringa stanowi dieta bezglutenowa, jako podstawa leczenia, oraz stosowanie dapsonu lub systemowych glikokortykosteroidów. Przy czym należy zaznaczyć, że w odnalezionych wytycznych klinicznych, nie zaleca się stosowania kortykosteroidów systemowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Mimo szerokiej strategii wyszukiwania systematycznego, nie odnaleziono badań RCT dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Duhringa z zastosowaniem substancji czynnej dapsonum. Odnaleziono tylko jedno prospektywne badanie, porównujące terapię dapsonem skojarzonym z dietą bezglutenową z samą dietą bezglutenową, przeprowadzone na niedużej grupie pacjentów. Pozostałe 3 włączone do analizy badania pierwotne to serie przypadków obejmujące od 17 do 28 pacjentów. Na podstawie odnalezionych publikacji możliwa była jedynie opisowa prezentacja wyników badań.

Analizę bezpieczeństwa 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.

Mając na uwadze niską jakość dowodów naukowych, można jednak stwierdzić, iż dapson jest skuteczną opcją terapeutyczną w kontroli objawów choroby Duhringa, a odpowiedź na leczenie pojawia się szybko. W 4 na 5 badań, u ponad 80% pacjentów w okresie obserwacji, odnotowano całkowite ustąpienie objawów skórnych. W badaniu Fry 1980, odsetek pacjentów z całkowitą remisją wysypki i odstawieniem leków wyniósł jedynie 3%, zaś pozostali pacjenci musieli kontynuować leczenie. Nie wyjaśniono jednak, czy pacjenci pozostający na terapii dapsonem, wymagali tej terapii z powodu braku efektu terapeutycznego, czy z konieczności podtrzymania osiągniętego efektu.

Stosowanie dapsonu może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych, w tym poważnych i zagrażających życiu. Istotne znaczenie ma wielkość zastosowanej dawki. Często występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem dapsonu były: gorączka (96,6%), objawy skórne (2,0%), zapalenie wątroby (81,9%), limfadenopatia (73,7%). U 61,6% odnotowano wystąpienie wszystkich 4 w/w zdarzeń niepożądanych łącznie, co określane jest mianem zespołu nadwrażliwości na dapson (DHS). Często obserwuje się także: agranulocytozę i methemoglobinemię. Wskaźnik śmiertelności wyniósł 9,9%, a najczęstszą przyczyną zgonu była niewydolność wątroby, poza tym: wstrząs septyczny, niewydolność płuc, niewydolność wielonarządowa (włączając w to niewydolność wątroby), uszkodzenie szpiku kostnego oraz zawał.

Na podstawie badania Nino 2007, wydaje się, iż długotrwałe i restrykcyjne stosowanie GFD (dieta bezglutenowa) powinno stanowić podstawę leczenia choroby Duhringa. Stosowanie dapsonu powinno się ograniczać do szybkiego uzyskania poprawy i podtrzymania efektu do czasu osiągnięcia skuteczności diety.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

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

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, podstawą leczenia, zarówno celiakii, jak i choroby Duhringa, jest rygorystyczna dieta bezglutenowa. Dapson jest terapią uzupełniającą, która skutecznie uwalnia od objawów skórnych choroby, jednak należy przerwać jego stosowanie, jak tylko dieta pozwoli na kontrolę objawów (po ok. 1-2 latach). Jest także wskazany w przypadku pacjentów, którzy nie decydują się na przestrzeganie diety. Zwraca się uwagę na możliwą hematotoksyczność dapsonu i inne możliwe działania niepożądane, wymagające ciągłego monitorowania leczonego pacjenta.

Skuteczną alternatywę dla dapsonu, zwłaszcza w przypadku jego nieskuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych, stanowią sulfasalazyna i sulphamethoxypyridazine, które także należy stosować z ostrożnością. Nie zaleca się stosowania w chorobie Duhringa systemowych glikokortykosteroidów, z uwagi na ich niewielką skuteczność. Terapię uzupełniającą, pomagającą kontrolować świąd, mogą stanowić miejscowe bardzo silne kortykosteroidy i leki przeciwhistaminowe.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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




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-DS-431-01/2013, „Disulone (dapson), tabletki á 100 mg w chorobie Duhringa”, 30 stycznia 2013.

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

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