



Rekomendacja nr 19/2013
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:
leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA

Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml i 500 ml we wskazaniu: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości¹, w ocenie której Meladinine jest standardowym psolarenem przy naświetlaniu PUVA. Produkt podawany doustnie jest często źle tolerowany przez pacjentów; jego stosowanie w postaci płynu stosowanego miejscowo może 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: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA, 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 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

Łuszczycyca jest jednym z najcięższych, genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry, z charakterystyczną zwiększoną proliferacją naskórka i występowaniem złuszczających się wykwitów grudkowatych, nie pozostawiających śladu przy usunięciu. Choroba jest zróżnicowana pod względem obrazu morfologicznego i intensywności zmian, z przebiegiem łagodnym, ograniczonym wyłącznie do nielicznych okolic, lub ciężkim, zajmującym całą skórę i stawy. Ciężka postać może prowadzić nawet do inwalidztwa. Choroba występuje szacunkowo u 2% populacji Polski, Europy, USA.



Łuszczyca uwarunkowana jest poligenetycznie. Na jej rozwój mają także wpływ czynniki środowiskowe, które wpływają na genetycznie zmienione podłoże. Patogeneza choroby wiąże się również ze zjawiskami immunologicznymi i autoimmunologicznymi. Za mechanizmem immunologicznym przemawia fakt aktywacji limfocytów T z udziałem prozapalnych cytokin. Proces autoimmunologiczny jest wiązany z udziałem superantygenów - antygenów, niepowodujących wytwarzania skierowanych przeciw nim swoistych przeciwciał. Uważa się, że w patogenezie łuszczycy rolę odgrywa również układ nerwowy; wysiew łuszczycy, często powiązany jest ze stresem, a wykwitom skórny towarzyszy świąd.

Biorąc pod uwagę wyniki badań genetycznych rozróżnia się dwa typy łuszczycy: I – związany z dziedziczeniem autosomalnym dominującym o 60% penetracji genu, występuje głównie u osób przed 40 rokiem życia, charakteryzuje się ciężkim przebiegiem i nawrotami, z wysiewnymi rozległymi zmianami; II – pojawia się zazwyczaj w wieku 50-70 lat, odpowiadając za blisko 25% przypadków łuszczycy zwykłej; jej przebieg jest zwykle łagodniejszy niż w przypadku typu I.

Pod względem zróżnicowania morfologicznego zmian oraz przebiegu choroby można wyróżnić następujące odmiany łuszczycy: łuszczyca wysiękowa (*p. exsudativa*), łuszczyca krostkowa (*p. pustulosa generalisata* von Zumbusch), łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (*p. pustulosis palmo-plantaris*), łuszczyca uogólniona (*erythrodermia psoriatica*), łuszczyca stawowa (*psoriasis arthropatica*).

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Dotychczas nie opracowano metod, które prowadziłyby do całkowitego wyleczenia łuszczycy, dlatego terapię należy kontynuować do końca życia. Przy postaci zwykłej stosuje się leczenie zewnętrzne, polegające na usunięciu łusek. W celu usunięcia łusek stosuje się maść zawierającą 5-10% kwasu salicylowego, następnie dziegcie, antralinę, kortykosteroidy i pochodne witaminy D3. W leczeniu ogólnym choroby za najbardziej efektywną metodę uważa się fotochemoterapię (PUVA).

Fototerapia może być stosowana jako monoterapia lub terapia skojarzona, w celu zwiększenia skuteczności leczenia, skrócenia czasu leczenia i zmniejszenia ryzyka objawów ubocznych każdego z leków stosowanych w terapii. Najbardziej efektywna w leczeniu ogólnym łuszczycy jest fotochemoterapia (PUVA), która polega na skojarzeniu substancji chemicznych uczulających na światło z leczeniem światłem ultrafioletowym. Metody PUVA różnią się w zależności od drogi podania substancji. Najpopularniejszym sposobem jest doustne podanie 8 lub 5-metoksypsoralenu, innym jest kąpiel PUVA (PUVA-bath) w wodzie o stężeniu 0,5-1,0 mg/l psoralenu bezpośrednio przed naświetleniem.

Wyróżnia się również metodę, która polega na podaniu substancji czynnej w postaci preparatów zewnętrznych nanoszonych na powierzchnię ciała. W celu zwiększenia korzyści fotochemoterapii podaje się także pochodne kwasu witaminy A retinoidy (metoda RePUVA). Fototerapię łuszczycy przeprowadza się również z wykorzystaniem promieni UVB i UVA (300-350 nm)- metodą selektywnej fototerapii (SUP).

Opis wnioskowanego świadczania

Meladinine 0,3% (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwłuszczycowe do stosowania zewnętrznego, psolareny, 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 obejmowały 2 badania (Danno 1982, Shephard 1998). Opracowanie wtórne Handa 2010 dotyczyło nowych trendów w leczeniu łuszczycy: głowy, dłoni i stóp oraz paznokci (opierało się na niesystematycznym przeglądzie literatury).

Żadne z odnalezionych badań nie uwzględniało wnioskowanego stężenia roztworu methoxsalenu (0,3%).

W badaniu Danno 1982 wykazano skuteczność terapii PUVA z zastosowaniem miejscowym 8-methoxypsoralenu.

W badaniu Shephard 1998 stwierdzono, że różnice między metodą PUVA z zastosowaniem kąpieli, a użyciem płynu mogą być przedstawione jako terapia „łagodna” vs „silna”, a lepsze wyniki leczenia są zależne od wskazań klinicznych.

Bezpieczeństwo stosowania

Według Goodmann 2007 preparaty, które zawierają psoraleny mogą być stosowane podczas kąpieli w postaci rozpuszczenia w wodzie, aby zminimalizować absorpcję ogólnoustrojową. Przy wykorzystaniu preparatów do stosowania zewnętrznego zwiększa się ryzyko wystąpienia fototoksyczności metody PUVA.

Do głównych objawów ubocznych o ostrym nasileniu, wynikających ze stosowania metody PUVA należą: nudności, wykwity pęcherzowe, bolesny odczyn.

Przewlekłe stosowanie terapii PUVA przyspiesza starzenie się skóry, rozwój ognisk rogowacenia świetlnego i niemelanocytowych raków skóry oraz 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

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2012, Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna, łuszczycy wieku dziecięcego. Wskazanie: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA.

Zaleceniem odnośnie leczenia łuszczycy przez naświetlanie metodą PUVA, jest łuszczycyca w postaci od umiarkowanej do ciężkiej. Pod względem zaawansowania choroby, wyróżnia się dwa rodzaje łuszczycy zwykłej: łagodną (PASI \leq 10 punktów, BSA \leq 10% i DLQI \leq 10 punktów) i umiarkowaną do ciężkiej (PASI lub BSA $>$ 10 i DLQI $>$ 10).

Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010, Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults, A national clinical guideline. Wskazanie: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA. Wytyczne wskazują na efektywność metody z użyciem doustnego psoralenu, jak i z zastosowaniem kąpieli z psoralenem przed naświetlaniem promieniami UVA. Stosowanie metody PUVA zwiększa ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego. Wiarygodność informacji została oceniona na (2+), tj. wnioski na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych o niskim ryzyku błędu lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy. Możliwość naświetlania metodą PUVA powinna być rozważana co do pacjentów, u których leczenie wąskopasmowym naświetlaniem promieniami UVB nie przynosi efektów. Pacjenci, którzy uczestniczyli w sesjach naświetlań metodą PUVA powyżej 200 razy, powinni być poddawani corocznym badaniom w kierunku wykrycia raka skóry. Rekomendacja oceniona na (1+), wyniki uzyskane w oparciu o prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku stronniczości. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego badań prowadzonych do 1994 r., odsetek zmian usuwanych przez naświetlanie metodą PUVA wynosi 70%. Wiarygodność tych informacji została oceniona na (2++), tj. wnioski na podstawie przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych wysokiej jakości lub badań kohortowych o bardzo niskim ryzyku błędu lub stronniczości oraz z dużym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.

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. Wskazanie: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA. Naświetlanie UVA oddziałuje na keratynocyty, komórki Langerhansa, działa na skórne komórki dendrytyczne, fibroblasty, komórki śródnabłonka, komórki tuczne, granulocyty i limfocyty T. Przy jednoczesnym zastosowaniu psoralenów i naświetlania promieniami UVA (PUVA) powstają wiązania pomiędzy zasadami DNA, co zapobiega replikacji DNA. Ponadto połączenie psoralenu i naświetlania UVA indukuje powstanie reaktywnych postaci tlenu, które prowadzi do uszkodzenia błony komórkowej i błony mitochondrialnej, w konsekwencji doprowadzając do śmierci komórek prezentujących antygen. Droga podania psoralenu może być zarówno doustna jak i w postaci kąpieli w roztworze zawierającym psoralen lub nanoszenia substancji bezpośrednio na powierzchnię ciała. W Stanach Zjednoczonych Ameryki brak jest aprobaty FDA dla terapii PUVA z podaniem psoralenów w formie kąpieli (trimetyloksoralen) ze względu na wysoki koszt. W przypadku leczenia populacji dzieci należy rozważyć możliwość stosowania kąpieli PUVA, ze względu na mniejsze wchłanianie ogólnoustrojowe psoralenu. Wytyczne odnoszą się do doświadczeń skandynawskich, gdzie miejscowa aplikacja triksalenu (psoralen) metodą kąpieli PUVA stosowana jest powszechnie. PUVA z zastosowaniem kąpieli z psoralenem przed naświetlaniem promieniami UVA (z użyciem triksalenu + naświetlania promieniami UVA) ogranicza ekspozycję na psoralen, co wpływa na zmniejszenie toksyczności leczenia. Wskazaniem do leczenia metodą PUVA z zastosowaniem kąpieli z psoralenem przed naświetlaniem promieniami UVA, jest uogólniona łuszczycyca u dorosłych i dzieci. Gdy zmiany łuszczycowe zostaną usunięte (okres remisji trwa średnio od 3 do 12 miesięcy) można stosować terapię podtrzymującą. Nie należy stosować miejscowej terapii PUVA u pacjentów z rozpoznaniem toczeniem rumieniowatym, porfirią lub barwnikową, pergaminową skórą. Należy zachować szczególną ostrożność u określonych grup pacjentów: którzy mieli w wywiadzie czerniaka lub inny nowotwór skóry, u kobiet w ciąży.

Wytyczne wskazują, że miejscowa terapia metodą PUVA wykazuje ostrą toksyczność, która powoduje rumienie, pęcherze skórne oraz przebarwienia skóry, nie wykazano jednak w badaniach wpływu toksyczności na ryzyko rozwoju raka skóry.

Canadian Dermatology Association 2009, Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 1st Edition. Wskazanie: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA. Psoralen

można podać zarówno doustnie jak i poprzez aplikację miejscową - jako kąpiel w roztworze o odpowiednim stężeniu psoralenu lub nanoszenie substancji bezpośrednio na powierzchnie ciała. Naświetlanie tą metodą jest bardzo skuteczne, prowadzi do usunięcia zmian łuszczycowych w ciągu 4-6 tygodni, przy 4 sesjach tygodniowo lub w dłuższym okresie przy mniejszej częstotliwości sesji. Metoda PUVA wiąże się z ryzykiem rozwoju nowotworów skóry (z wyjątkiem czerniaka), w tym raka płaskonabłonkowego, rzadziej raka podstawnokomórkowego. Dodatkowo naświetlanie ma wpływ na starzenie się skóry, a przyjmowanie psoralenu doustnie może powodować nudności.

Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum 2009-10, Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris. Wskazanie: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA. Badania wykazały porównywalną lub większą efektywność kliniczną kąpeli PUVA, w stosunku do metody PUVA z doustnym podaniem psoralenu. Poziom wiarygodności badań został oceniony na stopień B, czyli były to randomizowane badania kliniczne o gorszej jakości lub inne badania porównawcze.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną (HAS Francja)- rekomenduje się podawanie miejscowego roztworu Meladinine w ramach fotochemoterapii w łuszczycy (rekomendacja nie odnosi się do ocenianego stężenia roztworu 0,3%). W dokumentach konsultacyjnych PTAC proponuje się stosowanie methoxsalenu w postaci kapsułek 10 mg oraz roztworu do kąpeli 1,2%. Odnaleziono też receptariusze i listy leków stosowanych w ramach NHS oraz w Kanadzie gdzie umieszczono zastosowanie PUVA w leczeniu chorób dermatologicznych lub szczegółowo określono stosowanie methoxsalenu.

Podstawa prawna rekomendacji: Rekomendacja nr 19/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA, 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 34/2013 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: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA.
2. Raport Nr: AOTM-RK-0431-1/2013 Meladinine 0,3% (methoxsalenum) roztwór 50 ml, 500 ml we wskazaniu: leczenie łuszczycy w trakcie naświetlań metodą PUVA (...). Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.