



Rekomendacja nr 81/2013

z dnia 1 lipca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Kenalog (triamcinolone acetonide), ampułki á 0,01 g/ml oraz 0,04 g/ml, we wskazaniach: bliznowiec, świerzbiączka guzkowa, ciężka postać trądziku skupionego/bliznowaciejącego

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Kenalog (triamcinolonum acetonide), ampułki á 0,01 g/ml oraz 0,04 g/ml we wskazaniach: bliznowiec; świerzbiączka guzkowa; ciężka postać trądziku skupionego/bliznowaciejącego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Kenalog (triamcinolonum acetonide), ampułki á 0,01 g/ml oraz 0,04 g/ml we wskazaniach: bliznowiec, świerzbiączka guzkowa, ciężka postać trądziku skupionego/bliznowaciejącego. W praktyce klinicznej iniekcje triamcinolonu (w skojarzeniu z iniekcjami interferonu alfa 2b lub 5-fluorouracylu) są stosowane w przedmiotowym wskazaniu. Zgodnie z opinią eksperta, doogniskowe podawanie Kenalogu jest jedną z metod leczenia bliznowców, alternatywnym sposobem leczenia świerzbiączki guzkowej z występowaniem dużych guzków, niepoddających się innemu leczeniu oraz ważną opcją leczenia w przypadku szpecących bliznowców potrądzikowych w trądziku bliznowaciejącym.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Kenalog (triamcinolonum acetonide) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA). Produkt może 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.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.



Problem zdrowotny

Bliznowiec

Bliznowce to twarde, złożone z tkanki łącznej włóknistej guzy, powstające w miejscu urazów (bliznowce wtórne) lub bez uchwytnej przyczyny (bliznowce samoistne), o podłużnym lub nieregularnym kształcie, często z wypustkami. U ich podłoża wskazuje się na istnienie skłonności osobniczej, na ogół o charakterze rodzinnym. Keloidy często stwierdzane się u rasy czarnej. Czynnikiem wywołującym mogą być urazy, drobne uszkodzenia skóry (np. w miejscu szczepień profilaktycznych) albo zejście zmian zapalnych (np. wykwitów trądzikowych). Proliferacja fibroblastów i wzmożone wytwarzanie kolagenu we wczesnym okresie wiąże się z czynnikami angiogennymi (VGEF w obrębie śródbłonnków) i czynnikami wzrostu (TGFalpha, TGFbeta i inne). Umiejscowienie zmian jest rozmaite, w zależności od urazu, w przypadkach keloidów samoistnych najczęściej w obrębie klatki piersiowej w miejscu przylegania skóry do kości. Rozwój keloidów jest powolny, (najszybciej powstają w bliznach pooperacyjnych). Zmiany nie mają skłonności do samoistnego ustępowania. Częstość występowania bliznowca w populacji ogólnej nie jest znana.

Świerzbiczka guzkowa

Świerzbiczka guzkowa (świerzbiczka guzkowa Hyde), prawdopodobnie szczególnie nasilona rozsiana postać lichen simplex (neurdermitis), występuje w postaci guzkowych, rozsianych zmian skórnych, będących wynikiem nasilonego świądu i uporczywego drapania. W części przypadków stwierdza się podwyższone stężenie immunoglobuliny E (IgE) oraz odczyn na alergen wziewny, co przemawiałoby za związkiem z atopią. Chorobę wiąże się jednak przede wszystkim z układem nerwowym i stresem psychicznym. Z powodu świądu u chorych występować mogą tendencje samobójcze, często wymagana jest konsultacja psychiatryczna. Schorzenie ma przebieg przewlekły, bez skłonności do ustępowania. Przyczyny powstawania świerzbiączki guzkowej i częstość występowania choroby w populacji ogólnej nie są znane.

Ciężka postać trądziku skupionego/bliznowaciejącego

Trądzik skupiony (*acne conglobata*) i trądzik bliznowaciejący (*acne keloidea*) to ciężkie postaci kliniczne trądziku pospolitego. W *acne conglobata*, zmiany polegają na występowaniu głębokich nacieków i torbieli ropnych, czasami zlewających się i licznych, bardzo dużych zaskórników. Gojenie następuje przez mostkowe, nierówne i przerosłe blizny. Trądzik polegający na tworzeniu się bliznowców w obrębie wykwitów trądzikowych, często towarzyszy trądzikowi ropowiczemu lub skupionemu, czasami dotyczy tylko okolic karku. Nie odnaleziono danych o częstości występowania trądziku skupionego w populacji ogólnej. Choroba należy do rzadkich, spotykana jest prawie wyłącznie u mężczyzn. Trądzik pospolity dotyczy ok. 80% populacji w wieku 11-30 roku życia, ciężkie postaci choroby rozwijają się w ok. 15% przypadków. Brakuje danych dotyczących częstości występowania przedmiotowej odmiany trądziku. Przyczyny występowania *acne conglobata* są nieznane. Za niektóre formy choroby mogą być odpowiedzialne defekty chromosomów u pacjentów o kariotypie XYY.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kenalog, substancja chemiczna acetonid triamcinolonu, z grupy glikokortykosteroidów, to ketonowa pochodna triamcinolonu działająca przeciwzapalnie, przeciwalergicznie i przeciwświądowo.

Acetonid triamcinolonu stosowany jest miejscowo, w ostrych i przewlekłych dermatozach powstałych na tle alergicznym lub zapalnym i połączonych ze świądem (w kontaktowym, wypryskowym i łojotokowym zapaleniu skóry, świądzie odbytu i sromu, łuszczycy, po ukąszeniu owadów), w astmie oskrzelowej, dermatozach na tle alergicznym, reumatycznym zapaleniu stawów, chorobie reumatoidalnej. Jest także stosowany w białaczkach i niedokrwistościach hemolitycznych, jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie.

Alternatywna technologia medyczna

Świadczenia refundowane w przedmiotowych wskazaniach nie zostały odnalezione. W praktyce klinicznej przede wszystkim stosowane są maści steroidowe w opatrunkach okluzyjnych lub bez i terapie skojarzone (iniekcje triamcinolonu w skojarzeniu z iniekcjami interferonu alfa2b lub 5-fluorouracylu). W cięższych przypadkach zmiany skórne usuwane są chirurgicznie. Nie wykazano wysokiej efektywności metod uciskowych.

Skuteczność kliniczna

Spośród odnalezionych badań oceniających skuteczność triamcinolonu w postaci iniekcji w bliznowcu, dwa były randomizowane (jedno umiarkowanej jakości, 3 w skali Jadad i jedno niskiej jakości, 1 w skali Jadad), dwa stanowiły badania obserwacyjne niskiej jakości.

Celem badania Lee 2008 było porównanie skuteczności monoterapii triamcinolonem z terapią skojarzoną z interferonem alfa2b. Uzyskano istotnie statystyczną różnicę w zmianie grubości i objętości bliznowca dla terapii skojarzonej w porównaniu ze stanem początkowym. Dla pacjentów leczonych monoterapią uzyskano: zmniejszenie grubości bliznowca, 66%, $P=0,281$; objętości bliznowca, 73,4%, $P=0,245$ w porównaniu ze stanem początkowym. Terapię skojarzoną uznano za metodę bardziej skuteczną w porównaniu z monoterapią triamcinolonem, zalecaną szczególnie u pacjentów z nawrotami bliznowca po poprzednim leczeniu.

Celem badania Darougheh 2007 było porównanie skuteczności iniekcji triamcinolonu z iniekcjami triamcinolonu w połączeniu z 5-fluorouracylem. W ósmym tygodniu badania oraz w dwunastym tygodniu obserwacji, obie grupy wykazały poprawę stanu pacjentów w zakresie prawie wszystkich punktów końcowych. W grupie triamcinolonu 20% pacjentów oceniło skuteczność terapii na poziomie dobrym lub doskonałym. W grupie leczenia skojarzonego skuteczność terapii na poziomie dobrym lub doskonałym oceniło 55% pacjentów (różnica istotna statystycznie, $P=0,02$). W ocenie lekarza odpowiedź na leczenie na poziomie dobrym lub doskonałym uzyskano u 15% pacjentów w grupie triamcinolonu i 40% pacjentów w grupie terapii skojarzonej. Różnica nie była istotna statystycznie. Badanie nie wykazało wyższej skuteczności jednej z terapii, jednak terapia skojarzona była bardziej akceptowana przez pacjentów.

Celem badania Muneuchi 2006 była długoterminowa ocena skuteczności niskich dawek iniekcji triamcinolonu w bliznowcu. Wyniki analizowano w trzech przedziałach czasowych skorelowanych z ilością otrzymanych przez pacjenta iniekcji: do 10 iniekcji, 11-30 iniekcji i powyżej 30 iniekcji. Skuteczność triamcinolonu w porównaniu ze stanem początkowym była najwyższa w grupie pacjentów, którzy otrzymali ponad 30 iniekcji. W kategorii symptomów subiektywnych istotną poprawę uzyskano u 82% pacjentów, w kategorii symptomów obiektywnych poprawę na poziomie średnim lub wyższym uzyskano u 63% pacjentów, a na poziomie dobrym lub wyższym u 39% pacjentów. Uznano, że leczenie niskimi dawkami triamcinolonu wymaga wykonania 20-30 iniekcji w czasie 3-5 lat.

Celem badania Asilian 2006 było zweryfikowanie skuteczności różnych metod leczenia keloidów. W 8 i 12 tygodniu badania we wszystkich grupach pacjentów zaobserwowano redukcje bliznowców na poziomie akceptowalnym. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść terapii skojarzonych. Skuteczność terapii na poziomie dobrym lub doskonałym została oceniona przez: 20% pacjentów w grupie 1., 55% pacjentów w grupie 2. i 75% pacjentów w grupie 3., wszystkie wyniki były istotne statystycznie. Analogiczna ocena wykonana przez niezależnego obserwatora przyniosła następujące wyniki: (dobra lub doskonała poprawa) 15% pacjentów w grupie 1., 40% pacjentów w grupie 2. i 70% pacjentów w grupie 3.; wszystkie wyniki były istotne statystycznie. Skuteczność obu terapii kombinowanych była wyższa od monoterapii triamcinolonem. Terapia skojarzona z laserem była bardziej akceptowana przez pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Wśród działań niepożądanych producent leku wymienił: reakcje alergiczne- wstrząs anafilaktyczny, w tym śmierć, obrzęk naczynioruchowy; kardiologiczne- bradykardię, zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, powiększenie serca, zapaść, zastoinową niewydolność serca, otyłość płucna, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatię przerostową u wcześniaków, zawał mięśnia sercowego, obrzęk płuc, omdlenie, tachykardię, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń krwionośnych; dermatologiczne: trądzik, alergiczne zapalenie skóry, zanik skóry i tkanki podskórnej, łuszczenie się skóry, wybroczyny, obrzęk, rumień, zaburzenia pigmentacji, zaburzenia gojenia ran, zwiększoną potliwość, toczeń rumieniowaty-podobne zmiany chorobowe, plamicę, wysypkę, sterylne ropnie, rozstępny, zmniejszenie grubości skóry, przerzedzenie włosów na skórze głowy, pokrzywkę; endokrynologiczne: zmniejszoną tolerancję na węglowodany i glukozę, rozwój zespołu Cushinga, cukromocz, nadmierne owłosienie, wzrost zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące w cukrzycy, objawy utajonej cukrzycy, nieprawidłowości miesiączkowania, wtórny brak reakcji kory nadnerczy i przysadki mózgowej (szczególnie w okresach stresu, jak w zwalczaniu urazu, zabiegu chirurgicznego lub choroby), zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży; zaburzenia płynów i elektrolitów: zastoinową niewydolność serca u podatnych pacjentów, zatrzymanie płynów, zasadowica, utratę potasu, zatrzymanie sodu; gastrologiczne: wzdęcia, jelit/pęcherza dysfunkcji, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (zwykle ustępują po odstawieniu), powiększenie wątroby, zwiększony apetytu, nudności, zapalenie trzustki, chorobę wrzodową z możliwością perforacji i krwawienia, perforację jelita (w szczególności u pacjentów z zapalną chorobą jelit), wrzodziejące zapalenie przełyku; metaboliczne: ujemne saldo azotu z powodu katabolizmu białek; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: aseptyczną martwicę głowy kości udowej i ramiennej, zwapnienia, artropatię neurogenną, utratę masy mięśniowej, osłabienie mięśni, osteoporozę, patologiczne złamania kości długich, wyrównania po wstrzyknięciu, miopatię posteroïdową, zerwanie ścięgna, złamania kręgów kompresji; neurologiczne/psychiczne: drgawki, depresję, chwiejność emocjonalna, euforię, ból głowy, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe z papilledema (guz rzekomy mózgu) zwykle po przerwaniu leczenia, bezsenność, wahania nastroju, zapalenie nerwów, neuropatię, parestezje, zmiany osobowości, zaburzenia psychiczne, zaburzenia równowagi; z zakresu okulistyki: wytrzeszcz, jaskrę, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćmę; inne: nieprawidłowe złogi tłuszczu, zmniejszenie odporności na zakażenia, czkawkę, zwiększoną lub zmniejszoną ruchliwość i ilość plemników, złe samopoczucie, twarz księżyca, zwiększenie masy ciała.

W badaniu Lee 2008 raportowano następujące zdarzenia niepożądane: objawy grypopodobne, umiarkowany ból oraz stan zapalny w miejscu podania.

Odnaleziono również jeden opis przypadku (Finken 2010) dotyczący wystąpienia zespołu Cushinga (6-letnia pacjentka), u której 2 i 5 miesięcy wcześniej zastosowano iniekcje triamcinolonu do leczenia bliznowca. Naturalny rytm wydzielania wewnętrznego kortyzolu powrócił u pacjentki po 12 miesiącach od ostatniej dawki leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Średnia cena za opakowanie Kenalogu, dawka 0,01 g/ml, w IV kwartale 2012 roku wynosiła 435 PLN, w I kwartale 2013 roku wzrosła do 475 PLN. Średnia cena za opakowanie leku w dawce 0,04 g/ml, w IV kwartale 2012 roku wynosiła 85 PLN, w I kwartale 2013 roku spadła do 54 PLN (zwrócono uwagę na fakt różnicy w cenach między dawkami oraz niższą cenę leku w wyższej dawce; identyczna ilość ampułek w obu opakowaniach).

Odnaleziono informację o cenie ampułek acetonidu triamcinolonu w Australii w 2013 roku (PBAC). Kenacort-A10: triamcinolone acetonide 10 mg/mL, 5 x 1 mL ampułki, cena jednego opakowania 25,10 AUD (76,27 PLN). Maksymalna cena dla pacjenta 30,32 AUD (92,13 PLN).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia bliznowca (Gupta 2011, AAFP 2009), w każdej stosowanie triamcinolonu (iniekcje) zostało ocenione pozytywnie. W jednej rekomendacji (Gupta 2011) zalecono iniekcje triamcinolonu w stężeniach 10-40 mg/ml, zarówno w monoterapii, jak również w terapii łączonej z 5-fluorouracylem lub interferonem alfa-2a. Druga rekomendacja zalecała stosowanie iniekcji steroidów (w tym triamcinolonu) jako pierwszej linii leczenia.

Zidentyfikowano jedną rekomendację dotyczącą leczenia świerzbiączki guzkowej (AWMF 2009). Iniekcje triamcinolonu są rekomendowane w dalszych liniach leczenia, w stężeniu 10-40 mg/ml z ewentualnym dodatkiem środka o działaniu przeciwbólowym.

Odnaleziono jedną rekomendację w odniesieniu do leczenia trądziku skupionego (EDF 2011). Rekomendacja miała charakter przeglądu systematycznego i nie odniosła się do stosowania triamcinolonu w postaci iniekcji. W rekomendacji negatywnie oceniono stosowanie jakiegokolwiek leczenia „na skórę” w postaci monoterapii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 czerwca 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-27/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kenalog (triamcinolone acetonide), ampułki á 0,01 g/ml oraz 0,04 g/ml, we wskazaniach: bliznowiec, świerzbiączka guzkowa, ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego, na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 126/2013 z 1 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kenalog (triamcinolone acetonide) we wskazaniach: bliznowiec; świerzbiączka guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2013 z 1 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kenalog (triamcinolone acetonide) we wskazaniach: bliznowiec; świerzbiączka guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, Kenalog (triamcinolone acetonide) we wskazaniach: bliznowiec; świerzbiączka guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego (Nr: AOTM -RK-431-9/2013)