



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 126/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego Kenalog (triamcinolonum acetonide)
we wskazaniach: bliznowiec; świerzbieżka guzkowa; ciężka postać
trądzika skupionego/bliznowaciejącego

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Kenalog (triamcinolonum acetonide) we wskazaniach: bliznowiec; świerzbieżka guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego.

Uzasadnienie

Acetonid triamcinolonu należy do glikokortykosteroidów, jest ketonową pochodną triamcinolonu o działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym i przeciwświądowym.

W praktyce klinicznej (w przedmiotowych wskazaniach) stosuje się głównie maści steroidowe w opatrunkach okluzyjnych lub bez oraz terapie skojarzone: iniekcje triamcinolonu w skojarzeniu z iniekcjami interferonu alfa 2b lub 5-fluorouracylu. Poza tym w cięższych przypadkach zmiany skórne usuwa się chirurgicznie.

Jak wskazuje ekspert:

- 1. Doogniskowe podawanie Kenalogu (triamcinolone acetonide) jest jednym ze sposobów leczenia bliznowców;*
- 2. Doogniskowe podawanie Kenalogu (triamcinolone acetonide) jest alternatywną metodą leczenia świerzbieżki guzkowej w przypadku występowania dużych guzków, które nie poddają się innym sposobom leczenia;*
- 3. W przypadku trądziku bliznowaciejącego doogniskowe podawanie Kenalogu (triamcinolone acetonide) należy zaliczyć do ważnych sposobów leczenia w przypadku szpeczących bliznowców potrądzikowych.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Kenalog (triamcinolonum acetonide) we wskazaniach: bliznowiec; świerzbieżka guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

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

Bliznowiec, inaczej keloid, jest to guz złożony z tkanki łącznej włóknistej, powstający bądź w miejscu urazów (bliznowce wtórne), bądź bez uchwytnej przyczyny (bliznowce samoistne).

Świerzbieżka guzkowa, zwana też świerzbieżką guzkową Hyde, ma postaci guzkowych, rozsianych zmian skórnych, będących wynikiem bardzo nasilonego świądu i uporczywego drapania. Jest to prawdopodobnie szczególnie nasilona rozsiana postać lichen simplex (neurdermitis). W części przypadków stwierdza się podwyższone stężenie IgE oraz odczyny natychmiastowe na alergen wziewny, co przemawia za pewnym związkiem z atopią. Podstawowe znaczenie ma jednakże związek z układem nerwowym i stresami psychicznymi. Chorzy z powodu świądu mogą mieć nawet tendencje samobójcze i wymagają często konsultacji psychiatrycznej.

Trądzik skupiony (acne conglobata) i trądzik bliznowaciejący (acne keloidea) są ciężkimi postaciami klinicznymi trądziku pospolitego. W trądziku skupionym zmiany polegają na występowaniu głębokich nacieków i torbieli ropnych, niekiedy zlewających się, oraz licznych, bardzo dużych zaskórników; gojenie następuje poprzez mostkowe, nierówne i przerosłe blizny; odmianę tę spotyka się prawie wyłącznie u mężczyzn, zmiany często – obok miejsc typowych – zajmują również okolice pachowe, pachwinowe i pośladki; jeśli zajęte są wyłącznie okolice nietypowe, niektórzy autorzy używają dla tych przypadków nazwy acne inversa. Trądzik bliznowcowy polega na tworzeniu się bliznowców w obrębie wykwitów trądzikowych, często towarzyszy trądzikowi ropowiczemu lub skupionemu, niekiedy dotyczy wyłącznie okolic karku.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acetonid triamcinolonu należy do glikokortykosteroidów, jest ketonową pochodną triamcinolonu o działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym i przeciwświądowym.

Alternatywne technologie medyczne

Nie odnaleziono świadczeń refundowanych w przedmiotowych wskazaniach. W praktyce klinicznej stosuje się głównie maści steroidowe w opatrunkach okluzyjnych lub bez oraz terapie skojarzone: iniekcje triamcinolonu w skojarzeniu z iniekcjami interferonu alfa 2b lub 5-fluorouracylu. Poza tym w cięższych przypadkach zmiany skórne usuwa się chirurgicznie. Metody uciskowe nie wykazują się wysoką efektywnością.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono wyniki czterech badań oceniających skuteczność triamcinolonu w postaci iniekcji w bliznowcu, w tym dwa badania randomizowane (jedno umiarkowanej jakości, 3 w skali Jadad i jedno niskiej jakości, 1 w skali Jadad) oraz dwa badania obserwacyjne niskiej jakości. Nie zidentyfikowano żadnych badań oceniających skuteczność triamcinolonu w świerzbieżce guzkowej lub ciężkiej postaci trądziku skupionego/bliznowaciejącego.

Celem badania Lee 2008 było porównanie skuteczności monoterapii triamcinolonem z terapią skojarzoną triamcinolonem z interferonem alfa2b. Uzyskano istotną statystycznie różnicę w zmianie grubości bliznowca (81,6%, $P=0,005$) i objętości bliznowca (86,6%, $P=0,002$) dla terapii skojarzonej w porównaniu ze stanem początkowym. Dla pacjentów leczonych monoterapią uzyskano następujące wyniki: zmniejszenie grubości bliznowca, 66%, $P=0,281$; objętości bliznowca, 73,4%, $P=0,245$ w porównaniu ze stanem początkowym. Terapię skojarzoną uznano za metodę o wyższej skuteczności w porównaniu z monoterapią triamcinolonem, zalecaną szczególnie u pacjentów, u których nastąpiły nawroty bliznowca po poprzednim leczeniu.

Celem badania Darougeh 2007 było porównanie skuteczności iniekcji triamcinolonu z iniekcjami triamcinolonu w połączeniu z 5-fluorouracylem. W 8 tygodniu badania oraz w 12 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 55% pacjentów oceniło skuteczność terapii na poziomie dobrym lub doskonałym i jest to 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, jednakże terapia skojarzona była bardziej akceptowana przez pacjentów.

Celem badania Muneuchi 2006 była długoterminowa ocena skuteczności niskich dawek iniekcji triamcinolonu w bliznowcu. Wyniki badania analizowano w 3 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 objawów subiektywnych istotną poprawę uzyskano u 82% pacjentów. W kategorii objawów 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 zbadanie skuteczności różnych metod leczenia keloidów. W 8 i 12 tygodniu badania we wszystkich grupach pacjentów zaobserwowano redukcję bliznowców na poziomie akceptowalnym. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść terapii skojarzonych. Skuteczność terapii została oceniona na poziomie dobrym lub doskonałym 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 dała 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.

Producent wskazuje następujące działania niepożądane bez uwzględniania częstości ich występowania:

Reakcje alergiczne: wstrząs anafilaktyczny, w tym śmierć; obrzęk naczynioruchowy

Kardiologiczne: bradykardia, zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, powiększenie serca, zapaść, zastoinowa niewydolność serca, otyłość płucna, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa u wcześniaków, zawał mięśnia sercowego, obrzęk płuc, omdlenie, tachykardia, zakrzepowo, 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, zwiększona potliwość, toczeń rumieniowaty-podobne zmiany chorobowe, plamica, wysypka, sterylne ropnie, rozstępny, zmniejszenie grubości skóry, przerzedzenie włosów na skórze głowy, pokrzywka.

Endokrynologiczne: zmniejszona tolerancja 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: zastoinowa niewydolność serca u podatnych pacjentów, zatrzymanie płynów, zasadowica, utrata 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, choroba wrzodowa z możliwością perforacji i krwawienia, perforacja jelita (w szczególności u pacjentów z zapalną chorobą jelit), wrzodziejące zapalenie przełyku.

Metaboliczne: ujemne saldo azotu z powodu katabolizmu białek.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, zwapnienia, artropatia neurogenna, utrata masy mięśniowej, osłabienie mięśni, osteoporoza, patologiczne złamania kości długich, wyrównania po wstrzyknięciu (po śródstawowe używać), steroid miopatia, zerwanie ścięgna, złamania kręgow kompresji.

Neurologiczne/psychiczne: drgawki, depresja, chwiejność emocjonalna, euforia, ból głowy, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe z papilledema (guz rzekomy mózgu) zwykle po przerwaniu leczenia, bezsenność, wahania nastroju, zapalenie nerwów, neuropatia, parestezje, zmiany osobowości, zaburzenia psychiczne, zaburzenia równowagi.

Okulistyka: wytrzeszcz, jaskra, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma

Inne: Nieprawidłowe złogi tłuszczu, zmniejszenie odporności na zakażenia, czkawka, zwiększona lub zmniejszona 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 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 triamcinolonu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Odnaleziono informację dotyczącą ceny ampułek acetonidu triamcinolonu obowiązującej na terenie Australii w 2013 roku (PBAC). Kenacort-A10: triamcinolone acetonide 10 mg/ml, 5x1 ml ampułki. Cena jednego opakowania 25,10 AUD (76,27 PLN); maksymalna cena dla pacjenta 30,32 AUD (92,13 PLN).

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia bliznowca, obie rekomendacje pozytywnie oceniają stosowanie iniekcji triamcinolonu. W obu rekomendacjach nie opisano, czy przegląd literatury miał charakter systematyczny. Jedna z rekomendacji zalecała stosowanie iniekcji triamcinolonu, w stężeniach 10-40 mg/ml, zarówno w monoterapii, jak i w terapii łączonej wraz z 5-fluorouracylem lub interferonem alfa-2a. Druga z rekomendacji zaleca stosowanie iniekcji steroidów (w tym triamcinolonu) jako pierwszą linię leczenia.

Warto zaznaczyć, iż iniekcje triamcinolonu są w tym wskazaniu (bliznowiec) standardem leczenia opisywanym w podręcznikach z dziedziny dermatologii.

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą leczenia świerzbieżki guzkowej, nie opisano w niej, czy przegląd literatury miał charakter systematyczny. Iniekcje triamcinolonu są rekomendowane w dalszych liniach leczenia, w stężeniu 10-40 mg/ml z ewentualnym dodatkiem środka o działaniu przeciwbólowym.

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą leczenia trądziku skupionego. 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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....


Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-RK-431-9/2013, Kenalog (triamcinolone acetonide) ampułki 0,01 g/ml oraz 0,04 g/ml, we wskazaniach: bliznowiec; świerzbiczka guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego, czerwiec 2013.

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

1. Nie dotyczy.