



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 192/2013 z dnia 16 września 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła w ramach importu docelowego.

Uzasadnienie

Disulone (dapson) jest lekiem stosowanym od wielu lat w wielu schorzeniach między innymi w leczeniu trądu, chorób skóry, w których pośredniczą neutrofile, chorób autoimmunologicznych, a także w profilaktyce zakażeń oportunistycznych. Dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania dapsonu we wnioskowanych wskazaniach są w większości przypadków niskiej lub umiarkowanej jakości. Dapson jest także lekiem obciążonym dosyć wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych. Jednakże wieloletnie doświadczenie kliniczne związane z jego stosowaniem we wnioskowanych wskazaniach a także opinie klinicystów zawarte w poglądowych publikacjach naukowych wskazują, że środek ten stanowi ważne uzupełnienie dostępnych leków i powinien być objęty refundacją.

Równocześnie Rada zwraca uwagę, że wskazanie do stosowania dapsonu „zakażenie wirusem HIV” powinno zostać zmodyfikowane na „leczenie i profilaktyka zakażeń oportunistycznych związanych z infekcją wirusem HIV”.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson) we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające



zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła. 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.).

Minister Zdrowia zaakceptował propozycję wykonania skróconego raportu.

Problem zdrowotny

Wskazania dotyczą chorób dermatologicznych, głównie o podłożu immunologicznym (bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła), oraz choroby zakaźnej, jaką jest zakażenie HIV.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dapson to pochodna sulfonowa o silnym działaniu bakteriostatycznym na *Mycobacterium leprae*. Wchłania się z przewodu pokarmowego i przenika do tkanek, stałe stężenie w surowicy osiąga po 8 dniach. Z białkami osocza wiąże się ok. 50%-80%. Wydalany głównie z moczem. Przenika do mleka matki.

Alternatywne technologie medyczne

W schorzeniach dermatologicznych: kortykosteroidy; kolchicina; leczenie immunosupresyjne: adalimumab, etanercept, infliksimab; inhibitory kalcyneuryny: cyklosporyna, takrolimus; leki cytostaticzne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, mikofenolat mofetil, melfalan, merkaptopuryna; pochodne sulfonowe: klofazymina, minocyklina, sulfasalazyna, sulfapyrydyna, sulfametoksypyrydazyna talidomid, leki przeciwbakteryjne; dożylnie podawane immunoglobuliny; leki przeciwhistaminowe: cetyryzyna, loratadyna.

W zakażeniu HIV: trymetoprym + sulfametoksazol; atowakwon; klindamycyna + prymachina; pentamidyna dożylnie/domięśniowo i w aerozolu; ko-trymoksazol; dapson + pirymetamina.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej skuteczność dapsonu w bliznowaciejącym zapaleniu mieszków włosowych.

Odnaleziono 9 publikacji oceniających stosowanie dapsonu u osób zakażonych HIV (2 metanalizy, 5 RCT, 1 nie-RCT). Dapson stosowany był głównie w ramach profilaktyki, a także leczenia zakażeń oportunistycznych, głównie PCP i toksoplazmozy. W żadnej z metaanaliz oraz w żadnym z badań randomizowanych nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy skuteczności między schematami leczenia zawierającymi dapson i innym schematem. Wśród pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie profilaktyki schematem TMP-SMX, atowakwon oraz dapson stanowią interwencje o podobnej skuteczności (El-Sadr 1998).

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny Gurcan 2009 oceniający skuteczność dapsonu w pęcherzycy liściastej, której odmianą jest pęcherzyca łojotokowa. W sumie zebrano wyniki obserwacyjne dla 18 pacjentów, z których 14 leczonych było dapsonem w monoterapii. U 9 pacjentów uzyskano remisję choroby po zastosowaniu dawki 100-300 mg / dzień.

Odnaleziono 3 publikacje oceniające skuteczność dapsonu w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami w leczeniu pokrzywki przewlekłej (1 RCT, 1 nie-RCT, 1 opis przypadku). Uzyskano 100% remisję choroby w badaniu Crido 2008 oraz w przedstawionym opisie przypadku (monoterapia). Badanie randomizowane Engin 2008 wskazuje, że stosowanie dapsonu prowadzi do redukcji objawów choroby i jest związane z całkowitą remisją choroby u niektórych pacjentów (terapia złożona z desloratadyną).

Najczęściej występujące działania niepożądane to: niedokrwistość hemolityczna, methemoglobinemia. Ponadto agranulocytoza, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy,

bezsenność, zaburzenia widzenia, psychozy, zapalenie wielonerwowe, świąd skóry, wysypka, uczulenie na światło, zespół o objawach podobnych do mononukleozy zakaźnej i tocznia rumieniowatego układowego, gorączka, częstoskurcz, toksyczne zapalenie wątroby, martwica brodawek nerkowych. W pierwszym miesiącu leczenia dapsonem należy kontrolować co tydzień morfologię krwi. Leczenie przerywa się, jeśli liczba erytrocytów lub leukocytów znacznie się zmniejszy, również neutropenia i agranulocytoza są wskazaniem do przerwania leczenia.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 15 publikacji stanowiących opisy przypadków stosowania dapsonu w LABD w monoterapii lub terapii złożonej. Nie odnaleziono jakichkolwiek badań klinicznych oceniających skuteczność dapsonu w tym wskazaniu. U zdecydowanej większości chorych udało się uzyskać całkowitą remisję choroby, u części pacjentów zaobserwowano nawrót choroby po odstawieniu leczenia.

Odnaleziono jedną publikację stanowiącą retrospektywną analizę kliniczną 30 przypadków oraz dwie publikacje stanowiące opisy przypadków stosowania dapsonu w nabytym pęcherzowym oddzielaniu się naskórka. W obu opisach przypadków uzyskano kontrolę choroby po zastosowaniu dapsonu w połączeniu z prednizolonem. W retrospektywnej analizie 30 przypadków całkowitą remisję choroby uzyskano u 33,3% pacjentów, a częściową i 20,8% pacjentów (w 1 roku obserwacji).

Odnaleziono 5 publikacji stanowiących opisy przypadków stosowania dapsonu w piodermii zgorzelinowej (łącznie 8 pacjentów). Tylko u 1 pacjenta nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, dapson stosowany był w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z prednizolonem.

Odnaleziono 2 publikacje stanowiące opis przypadku zastosowania dapsonu w panniculitis. U jednego pacjenta uzyskano całkowitą remisję choroby po zastosowaniu dapsonu, u drugiego pacjenta (przypadek ciężki) nie uzyskano remisji choroby.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produktu leczniczy Disulone (dapsonum) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych. Dotychczas (dane dotyczą roku 2013) w ramach importu docelowego Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia w powyższych wskazania zrefundował zakup 22 opakowań leku Disuone (100 tabletek po 100 mg). Łączna kwota wydanych zgód na refundację w III kwartale 2013 roku mieściła się w przedziale 538,34 – 1 430,00 PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie 26 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorób zgodnych z przedmiotowymi wskazaniami. Odnaleziono 3 zalecenia dotyczące leczenia linijnej IgA dermatozy o charakterze przeglądu literatury (w tym HAS 2011), wszystkie publikacje wskazywały na stosowanie dapsonu w pierwszej linii leczenia. Odnaleziono 8 zaleceń dotyczących leczenia nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka, wszystkie rekomendacje pozytywnie odnoszą się do stosowania dapsonu i zazwyczaj odnoszą się do stosowania dapsonu w II linii leczenia (w tym HAS 2011). Odnaleziono 2 przeglądy dotyczące leczenia piodermii zgorzelinowej, w obu zaleca się stosowanie dapsonu w kolejnych liniach leczenia, głównie w celu obniżenia dawki przyjmowanych kortykosteroidów w terapii złożonej. Odnaleziono 1 przegląd literatury dotyczący leczenia wskazania szerszego niż wskazane we wniosku nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, tj. rumienia guzowatego. Dapson zalecany jest jako terapia mająca na celu obniżenie dawki przyjmowanych w terapii skojarzonej kortykosteroidów. Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące leczenia i profilaktyki zakażeń oportunistycznych w HIV. Dapson rekomendowany jest jako leczenie III linii w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Odnaleziono 3 przeglądy literatury dotyczące leczenia wskazania szerszego niż wskazana we wniosku pęcherzyca łojotokowa, tj. pęcherzyca liściasta. Dapson rekomendowany jest w dalszych liniach leczenia, głównie u pacjentów z nawrotami. Jedna z rekomendacji (Jessop 2008) nie odnosi się do stosowania dapsonu. Odnaleziono również 5 przeglądów dotyczących leczenia pokrzywki przewlekłej, zalecają one stosowanie dapsonu w I i II linii leczenia. Jedna z rekomendacji (Poonwalla 2009) nie odnosi się do stosowania dapsonu. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji postępowania klinicznego w bliznowaciejącym zapaleniu mieszków włosowych.

Odnaleziono jedną rekomendację Haute Autorité de Santé (HAS) z 15 października 2008 r. Rada Przejrzystości opiniuje utrzymanie na liście leków refundowanych (z 65% refundacją) preparatu Disolune (dapsonum + szczawian żelaza) w zarejestrowanych wskazaniach.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 (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 AOTM-RK-431-13/2013, Disolune (dapsonum) tabletki 100 mg, we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła, Warszawa, sierpień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.