

Rekomendacja nr 19/2018

z dnia 21 lutego 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego Disulone (dapsonum), tabletki á 100 mg, we
wskazaniach: choroba Duhringa; choroba Sneddona-Wilkinsona;
pemfigoid; linijna IgA dermatoza pęcherzowa; zapalenie naczyń
związane z IgA; choroba Haileya-Haileya; zakażenie wirusem HIV;
pęcherzyca; piodermia zgorzelinowa; ziarniniak obrączkowy;
obumieranie tłuszczowe; skórna postać tocznia rumieniowatego;
zespół Melkerssona-Rosenthala; guzkowe zapalenie naczyń;
pokrzywka naczyniowa; alergiczne zapalenie naczyń; zespół Weber-
Christiana; leukocytochlorystyczne zapalenie naczyń**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego:

- Disulone (dapsonum), tabletki á 100 mg

we wskazaniach:

- Choroba Duhringa;
- Choroba Sneddona-Wilkinsona;
- Pemfigoid;
- Linijna IgA dermatoza pęcherzowa;
- Zapalenie naczyń związane z IgA;
- Choroba Haileya-Haileya;
- Zakażenie wirusem HIV;
- Pęcherzyca;
- Piodermia zgorzelinowa;
- Ziarniniak obrączkowy;
- Obumieranie tłuszczowe;

- Skórna postać tocznia rumieniowatego;
- Zespół Melkerssona-Rosenthala;
- Guzkowe zapalenie naczyń;
- Pokrzywka naczyńniowa;
- Alergiczne zapalenie naczyń;
- Zespół Weber-Christiana;
- Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Uzasadnienie rekomendacji

Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują dapson jako jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniach: choroba Dühringa, pemfigoid, pęcherzyca, zakażenia wirusem HIV, skórna postać tocznia rumieniowatego oraz pokrzywka. Natomiast w przypadku pozostałych wskazań wytyczne kliniczne nie odnoszą się do ocenianych interwencji.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych doniesień naukowych dla stosowania ocenianej technologii we wskazaniach: choroba Sneddon-Wilkinsona, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, piodermia zgorzelinowa, ziarniniak obrączkowy, obumieranie tłuszczowe, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Jednakże mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność dapsonu, jest ona w Polsce i na świecie stosowana w niektórych sytuacjach klinicznych.

Ocena skuteczności dapsonu na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego została przeprowadzona dla wskazań: pemfigoid, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, skórna postać tocznia rumieniowatego i pokrzywka naczyńniowa.

W przypadku wskazania pemfigoid uwzględniony przegląd systematyczny (Kirtschig 2003) wykazał istotnie statystycznie lepszą odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów leczonych cyklofosfamidem w porównaniu z dapsonem. W badaniu prospektywnym (Arash 2008) w którym porównywano terapię kortykosteroidami z kortykosteroidami z późniejszym włączeniem dapsonu, całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 10 z 15 pacjentów, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Natomiast w badaniu porównującym azatioprynę z dapsonem (Sticherling 2017), zaobserwowano podobną skuteczność obydwu terapii w zakresie całkowitej remisji choroby po 12 miesiącach, przy czym wyniki nie były istotnie statystycznie. W przypadku punktów końcowych odnoszących się do łącznej dawki kortykosteroidu, czasu przyjmowania kortykosteroidów oraz czasu do zatrzymania powstawania nowych pęcherzy odnotowano większe wartości median punktów końcowych w grupie leczonej azatiopryną niż w grupie otrzymującej dapson, jednakże wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Do analizy skuteczności dapsonu we wskazaniu zakażenie wirusem HIV włączono jeden przegląd systematyczny (Yan 2013), w którym porównywano kilka schematów leczenia w terapii przeciw toksoplazmowemu zapaleniu mózgu (TE) u pacjentów zakażonych wirusem HIV, w tym trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) z dapsonem-pentamidyną (D-P). Nie

odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania TE pomiędzy grupą pacjentów leczoną TMP-SMX vs D-P.

W odniesieniu do wskazania pęcherzyca uwzględniono jeden przegląd systematyczny (Zhao 2015) oceniający dostępne opcje terapeutyczne, w tym dapson. Autorzy przeglądu konkludują, iż na podstawie przeprowadzonej analizy nie można wskazać optymalnej strategii leczenia pęcherzyca zwyczajnej.

W przypadku wskazania skórna postać tocznia rumieniowatego odnaleziono jedno badanie porównujące dapson z hydroksychlorochiną (Lindskov 1986). Całkowita odpowiedź na leczenie była lepsza w grupie leczonej hydroksychlorochiną niż w grupie otrzymującej dapson. Jednak nie przedstawiono informacji nt. istotności statystycznej wyników.

Do analizy klinicznej dla wskazania pokrzywka naczyńniowa włączono jeden przegląd systematyczny (Holm 2017), w którym analizowano kilkanaście interwencji stosowanych w ww. wskazaniu, w tym dapson. Autorzy przeglądu wnioskuje, że kilka leków immunosupresyjnych analizowanych w przeglądzie wykazuje pewien pozytywny wpływ na leczenie przewlekłej pokrzywki. Jednakże obecny poziom dowodów jest często zbyt niski, aby interwencje mogły zostać włączone do międzynarodowych wytycznych. Interwencje opisane w przeglądzie powinny być postrzegane, jako alternatywy w przewlekłej pokrzywce odpornej na leczenie, w której leczenie oparte na wytycznych nie powiodło się lub nie jest dostępne.

Ocena bezpieczeństwa dapsonu została przeprowadzona w przypadku wskazań: pemfigoid, skórna postać tocznia rumieniowatego, pokrzywka naczyńniowa oraz zakażenia wirusem HIV.

We wskazaniu pemfigoid nie zaobserwowano znaczącej różnicy w liczbie zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami pacjentów leczonymi dapsonem i azatiopryną (Sticherling 2017). W ww. badaniu w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji zmarło 4 pacjentów, 1 w grupie dapsonu i 3 w grupie azatiopryny. Z kolei w badaniu Arash (2008) z powodu efektów ubocznych dapsonu wykluczono z terapii 2 pacjentów, u których odnotowano spadek poziomu hemoglobiny. Natomiast autorzy przeglądu Kirtschig (2003) wnioskowali, że dapson, z uwagi na jego niższy profil działań niepożądanych w porównaniu z cyklofosfamidem, może być stosowany u pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych.

W przypadku badania dotyczącego skórnej postaci tocznia rumieniowatego (Lindskov 1986), wśród zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych dapsonem raportowano: niestrawność, osutkę, gorączkę, methemoglobinemię i zawroty głowy. Z powodu działań niepożądanych dapsonu leczenie zakończono u 6 z 33 pacjentów.

W przeglądzie systematycznym (Holm 2017), dotyczącym pacjentów z pokrzywką naczyńniową, 2 z 94 pacjentów zareagowało negatywnie na leczenie dapsonem, u jednego pacjenta odnotowano reakcje nadwrażliwości, a u drugiego rozwinęła się siność siatkowata.

We wskazaniu zakażenia wirusem HIV w odnalezionym przeglądzie systematycznym (Yan 2013), w zakresie oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w śmiertelności, toksyczności i nietolerancji wśród pacjentów leczonych TMP-SMX vs P-D.

Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej, należy mieć na uwadze, że odnalezione dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dapsonu w analizowanych wskazaniach są bardzo nieliczne i nie obejmują pełnego zakresu analizowanych wskazań. Ponadto w badaniach włączonych do analizy klinicznej brały udział mało liczne grupy

pacjentów, jak również autorzy większości badań oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania substancji czynnej dapson, nie wskazując nazwy produktu leczniczego. Należy zaznaczyć, że ocenianą technologią jest produkt leczniczy Disulone, który poza substancją czynną – dapson, zawiera również szczawian żelaza. Zatem wnioskowanie przeprowadzone na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone.

Odnaleziono także dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne francuskiej Haute Autorité de Santé (HAS) dotyczące produktu leczniczego Disulone we wskazaniach: leczenie trądu (choroba Hansena); leczenie dermatoz, w których pośredniczą neutrofile; leczenie zanikowego zapalenia wielochrzęstkowego; leczenie chorób autoimmunologicznych, takich jak dermatozy pęcherzowe (opryszczkowe zapalenie skóry, linijnej IgA dermatozy, pemfigoidu błon śluzowych); leczenie tocznia pęcherzowego; pierwotna i wtórna profilaktyka zakażeń *Pneumocystis carinii* w przypadku nietolerancji kotrimoksazolu.

Eksperci kliniczni, w większości pozytywnie odnieśli się do finansowania ocenianej interwencji w ww. wskazaniach. Aczkolwiek w przypadku zespołu Melkerssona-Rosenthala ekspert kliniczny zwrócił uwagę na brak danych nt. korzystnego działania leku w tym wskazaniu. Z kolei pozytywna opinia eksperta klinicznego we wskazaniu zakażenie wirusem HIV dotyczy przypadków profilaktyki pierwotnej lub wtórnej pneumocystozowego zapalenia płuc, jedynie w przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na trimetoprim-sulfametoksazol oraz gdy nie można zastosować innego leku zalecanego w terapii alternatywnej o mniejszej liczbie objawów niepożądanych. W przypadku wskazań: zapalenie naczyń związane z IgA, skórna postać tocznia rumieniowatego, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyńniowa, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana, ekspert kliniczny wskazał, że lek może być stosowany w ściśle określonych sytuacjach (np. import docelowy) i nie w pierwszej linii. Jednocześnie ekspert zaznaczył, że brakuje badań klinicznych dla leku Disulone w przypadku ww. wskazań.

Produkt leczniczy Disulone (dapsonum) był przedmiotem oceny Agencji. W 2013 r. otrzymał pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości we wskazaniach: choroba Dühringa, pemfigoid oczny, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermataza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła. W rekomendacji dotyczącej choroby Dühringa zaznaczono, że stosowanie dapsonu powinno ograniczać się do szybkiego uzyskania poprawy i podtrzymania efektu, do czasu osiągnięcia pełnej skuteczności diety. Natomiast w 2014 r. lek Disulone otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości we wskazaniu: aftoza przewlekłe nawracająca.

Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy) a także rzadkość występowania ww. chorób prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego zostaną utrzymane na podobnym poziomie co w latach 2016-2017, kiedy rozpatrzono pozytywnie 801 wniosków o refundację produktu leczniczego Disulone i sprowadzono łącznie 1 157 opakowań dawki 100 mg (po 100 tabletek) na łączną kwotę 55 294,58 zł netto.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Disulone (dapsonum), tabletki á 100 mg;

we wskazaniach:

- Choroba Duhringa;
- Choroba Snedдона-Wilkinsona;
- Pemfigoid;
- Linijna IgA dermatოza pęcherzowa;
- Zapalenie naczyń związane z IgA;
- Choroba Haileya-Haileya;
- Zakażenie wirusem HIV;
- Pęcherzyca;
- Piodermia zgorzeliowa;
- Ziarniniak obrączkowy;
- Obumieranie tłuszczowe;
- Skórna postać tocznia rumieniowatego;
- Zespół Melkerssona-Rosenthala;
- Guzkowe zapalenie naczyń;
- Pokrzywka naczyniowa;
- Alergiczne zapalenie naczyń;
- Zespół Weber-Christiana;
- Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń,

na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Analizowane wskazania obejmują szeroki zakres problemów zdrowotnych w dziedzinach dermatologii, reumatologii, neurologii i chorób zakaźnych:

- Choroba Duhringa (zapalenie opryszczkowe skóry) to zespół jelitowo-skórny, w którym pęcherzykowo-grudkowym zmianom skórnym towarzyszy glutenezależna enteropatia, na ogół klinicznie bezobjawowa. Typowo choroba przebiega z okresami zaostrzeń i poprawy. Pacjenci przestrzegający diety bezglutenowej mogą być wolni od zmian skórnych i objawów ze strony układu pokarmowego. U pacjentów istnieje ryzyko rozwoju chłoniaka jelit i różnych chorób autoimmunologicznych, dlatego powinni być regularnie monitorowani. Choroba występuje z częstością około 10/100 tys. w Skandynawii i w USA. Jest mniej powszechna w Europie środkowej i niezwykle rzadka u rasy czarnej. Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 3:2).
- Choroba Snedдона-Wilkinsona (zespół Snedдона) to zespół o podłożu naczyniowym, który dotyczy najczęściej skóry i ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęstszych objawów klinicznych należą rozszerzenie siatkowate naczyń skórnych oraz udary mózgu. W zespole Snedдона dochodzi do zamknięcia światła naczynia w wyniku procesów zapalnych toczących się w jego ściankach. Choroba Snedдона-Wilkinsona jest rzadką jednostką chorobową, a częstość jej występowania nie jest znana. Obserwuje się ją głównie u kobiet po 40. roku życia, chociaż może również dotyczyć dzieci.

- Pemfigoid jest dermatozą pęcherzową. Cechuje się dużymi napiętymi pęcherzami, usadowionymi w obrębie wykwitów rumieniowo-obrzękowych i w skórze pozornie niezmienionej. W pemfigoidzie pęcherzowym rokowanie prawdopodobnie najbardziej zależy od stanu zdrowia pacjenta. Pemfigoid pęcherzowy jest najczęstszą autoimmunologiczną dermatozą pęcherzową w Europie i Ameryce Północnej. Częstość występowania to około 40/mln rocznie. Jest głównie chorobą osób starszych (postać młodzieńcza jest spotykana rzadko). Średni wiek początku choroby to 77 lat, przy czym częstość zachorowań wzrasta wraz z wiekiem i wynosi 150/mln rocznie u osób powyżej 90. r.ż. Częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet.
- Linijna IgA dermataza pęcherzowa klinicznie i histologicznie łączy w sobie cechy choroby Duhringa i pemfigoidu. Charakterystyczne jest występowanie w obrazie immunopatologicznym linijnych złogów IgA wzdłuż błony podstawnej naskórka. Występuje zarówno u dzieci jak i dorosłych. Zmiany skórne są grudkowe, pęcherzykowe i pęcherzowe. W jednych przypadkach są one bardziej zbliżone do choroby Duhringa, w innych zaś do pemfigoidu. Charakterystyczne jest tworzenie się zgrupowanych, dużych, dobrze napiętych pęcherzy na podłożu zmian rumieniowo-obrzękowych lub w skórze niezmienionej o różnym umiejscowieniu. Częstość występowania choroby w Europie to 0,2-0,5/mln przypadków rocznie. W Chinach i części Afryki choroba wydaje się bardziej powszechna. Linijna IgA dermataza u dzieci, określana również jako przewlekła pęcherzowa choroba wieku dziecięcego, różni się od linijnej IgA dermatazy dorosłych. Odmiana dziecięca jest najczęstszą autoimmunologiczną chorobą pęcherzową u dzieci. Rozpoczyna się zazwyczaj przed 5 r.ż. Odmiana dorosłych może wystąpić w każdym wieku, ale zwykle pojawiają się po 60. r.ż.
- Zapalenie naczyń związane z IgA (IgAV), inaczej plamica Henocha i Schönleina, jest zapaleniem naczyń, w którym w małych naczyniach (głównie włosniczkach, tętniczkach i żyłkach) stwierdza się złogi immunologiczne, głównie IgA1. Podejrzewa się udział czynników środowiskowych, składników pokarmowych, szczepionek i leków oraz zakażeń bakteryjnych i wirusowych. IgAV często zajmuje skórę, przewód pokarmowy, stawy i nerki, ale może być ograniczone do jednego narządu. Zapadalność roczna u dzieci wynosi ok. 140/mln, a u dorosłych ok. 13/mln. Obserwuje się sezonowość zachorowań, ze szczytem w okresie zimowym.
- Choroba Haileya-Haileya jest rzadką genetycznie uwarunkowaną chorobą skóry, która przebiega pod postacią zmian nadżerkowo-pęcherzowych w obrębie fałdów skórnych, a więc w okolicy pach, pachwin i bocznych okolic szyi. Główne czynniki zaostrzające to ciepło, pot i tarcie. Dziedziczny się w sposób autosomalny dominujący, a defekt genetyczny dotyczy homeostazy wapnia. Częstość występowania może wynosić zaledwie 1/mln.
- Zakażenie wirusem HIV - Zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) prowadzi do postępującego zmniejszenia liczby limfocytów T CD4+ i upośledzenia odporności, co sprzyja pojawianiu się infekcji oportunistycznych i nowotworów, a ostatecznie doprowadza do rozwoju zespołu nabytego upośledzenia odporności AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). Obecnie liczba zachorowań najszybciej wzrasta w Afryce, Indiach, Azji Południowo-Wschodniej i byłym ZSRR. W Polsce, wg danych od początku epidemii (1985 r.) do 31 sierpnia 2017 r. roku, odnotowano 22 164 zakażonych ogółem, 3 514 zachorowań na AIDS, a 1 375 chorych zmarło.
- Pęcherzyca obejmuje przewlekłe choroby pęcherzowe skóry, cechujące się akantolizą (utrata łączności między komórkami kolczystymi) i obecnością przeciwciał skierowanych przeciw strukturom desmosomalnym i antygenom powierzchniowym keratocytów. Występuje w dwóch podstawowych odmianach: zwykłej i liściastej. Przebieg, obraz kliniczny i rokowanie zależne są od miejsca, w którym akantoliza się tworzy. Pęcherzyca zwykła jest najczęstszą odmianą pęcherzycy w Europie i Ameryce Północnej, z częstością występowania 1-5/mln

rocznie (wyższa u Żydów Aszkenazyjskich i wśród mieszkańców basenu Morza Śródziemnego). Jest równie częsta u obu płci, a szczyt zachorowań przypada na 4.-6. dekadę życia.

- Ziarniniak obrączkowaty jest chorobą ludzi młodych. Są to twarde, nieco wyniosłe wykwity o gładkiej powierzchni, koloru skóry, układające się często obrączkowato, niewykazujące skłonności do rozpadu i ustępujące bez pozostawiania blizn. Choroba jest częstsza u kobiet, nierzadko występuje u dzieci.
- Piodermia zgorzelinowa - głębokie owrzodzenia powstają w sposób nagły i są w istocie martwicą bezbakteryjną. Zmiany skórne polegają na głębokich, dobrze odgraniczonych, bardzo szybko szerzących się owrzodzeniach, niekiedy poprzedzonych zapalnym naciekiem lub odczynem pęcherzowym. Ogniska są pojedyncze lub liczne. Piodermia zgorzelinowa jest rzadką chorobą występującą z częstością 1/100 tys. rocznie w krajach Europy Zachodniej.
- Obumieranie tłuszczowe to dobrze odgraniczone, naciekowe ogniska o żółtawym odcieniu, z zanikiem w części środkowej, umiejscowione najczęściej na wyprostnych powierzchniach podudzi. Zmiany są tak charakterystyczne, że mogą naprowadzić na rozpoznanie niewykrytej cukrzycy, którą nierzadko wyprzedzają na wiele miesięcy lub lat. Zmiany towarzyszą w większości przypadków cukrzycy u dorosłych typu 2 lub cukrzycy utajnionej. Choroba może również dotyczyć dzieci, u niektórych chorych występuje związek z cukrzycą typu 1.
- Skórna postać tocznia rumieniowatego - Toczeń rumieniowaty układowy to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Zmiany skórne i w błonach śluzowych występują u 85% chorych. Charakterystyczny rumień na twarzy w kształcie motyla pojawia się w ostrej skórnej postaci tocznia, po ekspozycji na słońce u ponad połowy osób w okresach dużej aktywności choroby. Na toczeń rumieniowaty układowy choruje około 20-50 na 100 tys. osób, (zapadalność szacowana na 3-5/100 tys. osób rocznie), z których większość stanowią kobiety w wieku rozrodczym. Kobiety chorują około 6-10 krotnie częściej niż mężczyźni. Toczeń zaczyna się najczęściej w przedziale od 16. do 55. r.ż., ale zdarzają się przypadki zachorowań u osób młodszych, a także w wieku podeszłym. Ostra skórna postać tocznia rumieniowatego występuje u 60-80% chorych, podostra u ok. 20% chorych, a przewlekła forma u 25% chorych na toczeń układowy.
- Pokrzywka naczyńniowa to zapalenie naczyń związane z niedoborami układu dopełniacza we krwi. Przyczyny są zmienne, patofizjologia jest taka, jak w zapaleniu naczyń, a zmiany pokrzywkowe i sporadyczne obrzęki są efektem przesiąków z uszkodzonych naczyń. Jako pierwsze pojawiają się zmiany pokrzywkowe – bąble pokrzywkowe są ostro odgraniczone, rumieniowate, blednące pod wpływem diaskopii i mogą zawierać małe wykwity w charakterze plamicy. Objawy ogólne to gorączka, złe samopoczucie, bóle mięśniowe z zapaleniem i bólami stawów. Praktycznie każdy narząd może być objęty procesem chorobowym. Większość pacjentów to dorosłe kobiety. Dokładna częstość występowania nie jest znana.
- Zespół Melkerssona-Rosenthala jest klasycznie definiowany jako triada objawów pod postacią nawracającego obwodowego porażenia nerwu twarzowego, obrzęku w obrębie twarzy oraz języka pofałdowanego. Etiologia choroby nie została jednoznacznie potwierdzona – prawdopodobnie jest wieloczynnikowa, z dominującym mechanizmem reakcji autoimmunologicznej o typie nadwrażliwości późnej. Istotny może być także wpływ infekcji, chorób ogólnoustrojowych oraz urazów. Nie wyklucza się również predyspozycji genetycznej. Postaci pełnoobjawowe są rzadkie, a przypadki niepełnoobjawowe stanowią problem zarówno diagnostyczny, jak i terapeutyczny, mimo coraz liczniejszych opisów przypadków klinicznych. Pierwszym objawem jest zazwyczaj trwający kilka dni obrzęk twarzy lub jedynie jednostronny obrzęk górnej wargi. Obrzękowi towarzyszy jedno- lub różnoczasowe

obwodowe porażenie nerwu twarzowego, które podczas kolejnego nawrotu może pojawić się po stronie przeciwnej niż poprzednio. U części chorych stwierdza się język geograficzny. Choroba zaliczana jest do kręgu rzadkich, jednakże biorąc pod uwagę występowanie form niepełnoobjawowych, oszacowano jej częstość na 0,08% schorzeń dermatologicznych. Obecnie przyjmuje się, że zespół występuje z podobną częstością u obu płci, jednakże do niedawna dominował pogląd, że częściej obserwuje się go u kobiet. Występowanie pełnej triady objawów zdarza się relatywnie rzadko (8-25% chorych). Według piśmiennictwa nawet do około 70% przypadków może przyjmować postać jednoobjawową. Wydaje się, że postać jednoobjawowa choroby częściej rozpoznawana jest u dzieci. Może to wynikać z dołączania kolejnych objawów w późniejszych latach choroby. Uznaje się, że pierwsze objawy zazwyczaj pojawiają się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia.

- Guzkowe zapalenie naczyń jest martwiczym zapaleniem tętnic średniego lub małego kalibru, bez kłębuszkowego zapalenia nerek i zapalenia tętniczek, włosniczek i żyłek, niezwiązanym z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów. Etiologia i patogenezą nie są znane, postać wtórna w >10% przypadków jest związana z zakażeniem HBV lub HCV. Choroba najczęściej rozpoczyna się objawami ogólnymi, które mogą trwać kilka miesięcy i dopiero nagle pojawiające się zmiany narządowe ukierunkowują rozpoznanie. Występują: objawy ogólne (osłabienie, ból mięśni i stawów, utraty masy ciała i gorączka), zmiany skórne (u 50% chorych, takie jak plamica uniesiona, siność siatkowa, owrzodzenia, guzki podskórne), zmiany w układzie nerwowym (najczęściej mononeuropatia wielogniskowa), zmiany w nerkach oraz w przewodzie pokarmowym. Częstość występowania szacuje się na 2-30/mln, a roczną zapadalność na 5-9/mln. Stanowi ok. 5% wszystkich rozpoznawanych zapaleń naczyń. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale szczyt zachorowań przypada na 40-60 lat. Mężczyźni chorują 2 razy częściej.
- Alergiczne zapalenie naczyń obejmuje niejednorodną grupę zespołów klinicznych zaliczanych do układowych zapaleń naczyń, związanych z reakcją nadwrażliwości na antygeny, zarówno egzo-, jak i endogenne. Wspólną cechą tej grupy schorzeń jest zapalenie małych naczyń związane z odkładaniem się kompleksów immunologicznych w ścianach tych naczyń (reakcja immunologiczna III typu). Zapalenie naczyń z nadwrażliwości obejmuje jednostki, w których w obrazie histologicznym występuje obraz leukocytoklastycznego zapalenia naczyń z dominującym naciekiem neutrofilowym, leukocytoklazią i martwicą włóknikowatą ścian naczyń krwionośnych. Zmiany skórne są cechą charakterystyczną i występują w każdym przypadku. Wraz z postępem choroby pojawiają się typowe dla płamicy hiperergicznej bąble pokrzywkowe, grudki, guzki, pęcherzyki z cechami krwotoczności i skłonnością do powierzchownego rozpadu obrzęk tkanki podskórnej i siateczkowate poszerzenie naczyń skóry. Zapalenie naczyń z nadwrażliwości występuje z podobną częstością u obu płci, a około 10% przypadków dotyczy dzieci.
- Zespół Weber-Christiana to postać samoistnego zapalenia tkanki tłuszczowej. Jej głównym objawem są bardzo bolesne guzowate zmiany w tkance podskórnej, umiejscowione przeważnie w kończynach, rzadziej w okolicy tułowia, występujące najczęściej u kobiet rasy białej. Schorzenie występuje głównie u kobiet w średnim wieku. Dokładna częstość występowania jest nieznana.
- Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń - Istotą choroby jest odkładanie się kompleksów immunologicznych w ścianach naczyń włosowatych i żyłek, w większości przypadków na skutek przebiegu reakcji immunologicznej III typu. W przebiegu leukocytoklastycznego zapalenia naczyń zmiany skórne są bardzo różnorodne i mogą ulegać szybkim przemianom. Prawie wszystkie wykwity są symetryczne i najobficiej występują na kończynach dolnych, a zwykle towarzyszy im obrzęk i bolesność. Choroba może przyjmować różne obrazy kliniczne. Zmiany zapalne mogą dotyczyć również naczyń narządów wewnętrznych. Jest chorobą

występującą stosunkowo często, częstość występowania wynosi 20/100 tys. na rok. Nie ma predylekcji ani co do płci ani co do wieku pacjenta.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2016-2017, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono lek Disulone dla 493 pacjentów (w poszczególnych wskazaniach: choroba Dühringa - 308 pacjentów; choroba Sneddona-Wilkinsona - 5 pacjentów; pemfigoid - 44 pacjentów; linijna IgA dermatoza pęcherzowa - 13 pacjentów; zapalenie naczyń związane z IgA - 34 pacjentów; choroba Haileya-Haileya - 4 pacjentów; zakażenie wirusem HIV - 4 pacjentów; pęcherzyca - 17 pacjentów a; piodermia zgorzelinowa - 6 pacjentów; ziarniniak obrączkowy - 16 pacjentów; obumieranie tłuszczowe - 1 pacjent; skórna postać tocznia rumieniowatego - 9 pacjentów; zespół Melkerssona-Rosenthala - 4 pacjentów; guzkowe zapalenie naczyń - 4 pacjentów; pokrzywka naczyniowa - 7 pacjentów; alergiczne zapalenie naczyń - 6 pacjentów; zespół Webera-Christiana - 4 o pacjentów oraz leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń - 7 pacjentów). Jednak należy mieć na uwadze, że na podstawie otrzymanych danych nie można stwierdzić, czy jeden pacjent nie został uwzględniony w kilku ocenianych wskazaniach.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wśród opcji terapeutycznych stosowanych w poszczególnych wskazaniach można wskazać:

- Choroba Dühringa
Wytyczne kliniczne zalecają dietę bezglutenową, sulfasalazynę i sulfametoksypirydazynę. Eksperti kliniczni wskazują kortykosteroidy stosowane ogólnie.
- Choroba Sneddona-Wilkinsona
Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperti kliniczni wymieniają kortykosteroidy stosowane ogólnie.
- Pemfigoid
Wytyczne kliniczne zalecają w przypadku choroby miejscowej/ograniczonej: tetracyklinę + nikotynamid, sulfonamidy, miejscowe immunomodulatory (np. takrolimus), doustne kortykosteroidy. Natomiast w przypadku choroby uogólnionej: terapia pierwszego wyboru - miejscowe kortykosteroidy o silnym działaniu, doustne kortykosteroidy; terapia drugiego wyboru - tetracyklina + nikotynamid, azatiopryna, mykofenolan, metotreksat, chlorambucyl; terapia trzeciego wyboru - anty-CD20 mAb, anty-IgE mAb, immunoglobuliny dożylnie, immunoadsorpcję, wymianę osocza, cyklofosfamid. Eksperti kliniczni wskazują kortykosteroidy miejscowe i systemowe oraz metotreksat.
- Linijna IgA dermatoza pęcherzowa
Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperti kliniczni wskazują kortykosteroidy stosowane ogólnie.
- Zapalenie naczyń związane z IgA
Wytyczne kliniczne zalecają ogólne steroidy, leki immunosupresyjne (azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę), immunoglobuliny. Eksperti kliniczni wskazują niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azatioprynę, metototreksat, cyklosporynę, wyjątkowo immunoglobuliny.
- Choroba Haileya-Haileya
Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperti kliniczni wskazują na brak ustalonego standardu postępowania oraz wymieniają kortykosteroidy stosowane ogólnie.

- Zakażenie wirusem HIV
Wytyczne kliniczne zalecają atowakwon, pentamidyna. Eksperci kliniczni wymieniają pentamidyna, atowakwon.
- Pęcherzyca
Wytyczne kliniczne zalecają mykofenolan mofetylu, monoklonalne przeciwciała anty CD20, dożylnie immunoglobuliny, cyklofosfamid, w uzasadnionych przypadkach metyloprednizolon dożylnie. Eksperci kliniczni wskazują kortykosteroidy stosowane ogólnie.
- Piodermia zgorzelinowa
Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperci kliniczni wymieniają cyklosporynę A w połączeniu z glikokortykosteroidami.
- Ziarniniak obrączkowy
Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperci kliniczni wskazują kortykosteroidy, krioterapię pojedynczych ognisk chorobowych.
- Obumieranie tłuszczowe
Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperci kliniczni wskazują na brak skutecznych metod terapii oraz wymieniają kortykosteroidy stosowane ogólnie.
- Skórna postać toczenia rumieniowatego
Wytyczne kliniczne zalecają leki przeciwmalaryczne, systemowe kortykosteroidy, metotreksat, talidomid, retinoidy. Eksperci kliniczni wymieniają niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azatioprynę, metototreksat, cyklosporynę, wyjątkowo immunoglobuliny.
- Zespół Melkerssona-Rosenthala
Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperci kliniczni nie wskazali opcji terapeutycznych dla przedmiotowego wskazania.
- Guzkowe zapalenie naczyń
Wytyczne kliniczne zalecają ogólne steroidy, leki immunosupresyjne (azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę), immunoglobuliny. Eksperci kliniczni wymieniają kortykosteroidy, cyklofosfamid, niesteroidowe leki przeciwzapalne, azatioprynę, metototreksat, cyklosporynę, wyjątkowo immunoglobuliny.
- Pokrzywka naczyniowa
Wytyczne kliniczne zalecają nowoczesne leki przeciwhistaminowe, sulfasalazynę, metotreksat, plazmaferezy, immunoglobuliny podawane dożylnie, hydroksychlorochinę, kolchicynę, azatioprynę z prednizonem, ketotifen, montelukast, oksatomid, doksepin. Eksperci kliniczni wskazują niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azatioprynę, metototreksat, cyklosporynę, wyjątkowo immunoglobuliny.
- Alergiczne zapalenie naczyń
Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperci kliniczni wymieniają niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azatioprynę, metototreksat, cyklosporynę, wyjątkowo immunoglobuliny.
- Zespół Weber-Christiana

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących przedmiotowego wskazania. Eksperci kliniczni wskazują niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azatioprynę, metototreksat, cyklosporynę, wyjątkowo immunoglobuliny.

- Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

Wytyczne kliniczne zalecają ogólne steroidy, leki immunosupresyjne (azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę), immunoglobuliny. Eksperci kliniczni nie wskazali opcji terapeutycznych dla przedmiotowego wskazania.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017 r., poz. 129) w Polsce aktualnie refundowane są 34 produkty lecznicze stosowane we wnioskowanych wskazaniach w ramach grup limitowych: 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna; 117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid; 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne; 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne; 12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego.

Ponadto z informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia wynika, że w latach 2015-2017 wydano zgody na refundacje dla innych leków sprowadzanych w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów we wskazaniach:

- Toczeń rumieniowaty układowy (postać skórna) - sprowadzono produkty Plaquenil i Quensyl zawierające hydroksychlorochinę;
- Ziarniniak obrączkowy - sprowadzono produkty Plaquenil (hydroksychlorochina) i Meladinie (metoksalen);
- Pemfigoid – sprowadzono produkt Triamhexal (triamcynolon).

W ramach analizy klinicznej, w odnalezionych badaniach, jako komparator przyjęto m.in. cyklofosfamid, azatioprynę, hydroksychlorochinę, w zależności od rozpatrywanego wskazania.

Opis wnioskowanego świadczenia

Na podstawie odnalezionego podsumowania charakterystyki produktu leczniczego Disulone, tabletki 100 mg (dapson 100 mg, szczawian żelaza 200 mg) dapson to pochodna sulfonowa działająca bakteriobójczo i bakteriostatycznie na infekcje mycobacterium leprae. Dodatek szczawianu żelaza ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia anemii związanej z długotrwałym stosowaniem leku. Lek wpływa na neutrofile hamując funkcje cytotoksyczne wielojądrowych komórek i aktywność lizosomalną.

Oceniany lek nie jest zarejestrowany w Polsce.

Natomiast, zgodnie z odnalezionymi informacjami, produkt leczniczy Disulone (dapsonum) jest zarejestrowany we Francji i na Słowacji w następujących wskazaniach:

- leczenie trądu (choroba Hansena);
- leczenie dermatoz, w których pośredniczą neutrofile;
- leczenie nawracającego zapalenia chrząstek stawów;
- leczenie chorób autoimmunologicznych, takich jak dermatozy pęcherzowe (opryszczkowe zapalenie skóry, linijnej IgA dermatozy, pemfigoidu błon śluzowych);

- leczenie tocznia pęcherzowego;
- pierwotna i wtórna profilaktyka zakażeń *Pneumocystis carinii* w przypadku nietolerancji kotrimoksazolu.

Wnioskowane wskazania częściowo odpowiadają wskazaniom rejestracyjnym ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach oparto na następujących dowodach:

- Pemfigoid
 - Kirtschig 2003 – przegląd systematyczny. Celem przeglądu była ocena efektów leczenia pemfigoidu błon śluzowych (MMP) i nabytego pęcherzowego oddzielenia się naskórka (EBA). Uwzględniono 2 badania RCT dotyczące MMP ocznego, w tym w jednym brało udział 24 pacjentów otrzymujących placebo/prednizon lub cyklofosfamid/prednizon, a w drugim - 40 uczestników otrzymujących dapson lub cyklofosfamid, oba w dawce 2 mg/kg/dzień. Okres leczenia wynosił 6 miesięcy. Jakość przeglądu została oceniona na 11/11 pkt wg skali AMSTAR;
 - Arash 2008 – jednośrodkowe, dwuramienne, prospektywne, nierandomizowane, bez zaślepienia, brak informacji o hipotezie badawczej. Celem badania była ocena skuteczności dapsonu w populacji pacjentów z owrzodzeniem jamy ustnej, pęcherzykami, pęcherzami. Okres obserwacji wynosił 3 miesiące. Interwencja – Grupa A: miejscowy kortykosteroid, Grupa B: miejscowy kortykosteroid z późniejszym włączeniem dapsonu w dawce nie większej niż 100 mg; pacjenci, u których leczenie miejscowe poskutkowało mniej niż 50% gojeniem zmian, zostali poddani terapii dapsonem. Liczba pacjentów – Grupa A: 5 pacjentów, Grupa B: 17 pacjentów;
 - Sticherling 2017 – wieloośrodkowe, dwuramienne, prospektywne, randomizowane (przy pomocy generowanej komputerowo głównej listy liczb losowych - alokacja 1: 1) bez stratyfikacji, brak zaślepienia, brak informacji o hipotezie badawczej. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapsonu w porównaniu z azatiopryną u dorosłych pacjentów z pemfigoidem pęcherzowym. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Interwencja – Grupa A: azatiopryna w dawce odpowiedniej do aktywności metylotransferazy tiopurynowej (1,5 lub 2,5 mg/kg), Grupa B: dapson w dawce ustalonej 1,5 mg/kg. Liczba pacjentów – Grupa A: 27, Grupa B: 27. Jakość badania oceniono wg Cochrane Collaboration (niskie ryzyko błędu - metoda randomizacji, selektywne raportowanie; niejasne ryzyko błędu - ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane nt. efektów; wysokie ryzyko błędu - zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów).
- Zakażenie wirusem HIV

- Yan 2013 – przegląd systematyczny. Celem przeglądu było określenie najskuteczniejszej terapii przeciw toksoplazmowemu zapaleniu mózgu (TE) u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Uwzględniono łącznie 11 badań RCT, w tym 6 porównujących trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) vs dapson-pentamidyna (D P, 3 badania porównujące pirymetaminę-klindamycynę (P-C) vs pirymetamina-sulfadiazyna (P-S) oraz 2 badania porównujące TMP-SMX vs P-S. Jakość przeglądu została oceniona na 5/11 pkt wg skali AMSTAR.
- Pęcherzyca
 - Zhao 2015 – przegląd systematyczny. Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w leczeniu pęcherzyca zwyczajnej, potwierdzonej właściwymi cechami klinicznymi, badaniami histopatologicznymi i immunofluorescencyjnymi. Uwzględniono 18 badań RCT, w których oceniano 16 różnych interwencji, w tym jedno badanie (19 pacjentów, roczny okres obserwacji) z użyciem dapsonu, jako adiuwanta. Jakość przeglądu została oceniona na 6/11 pkt wg skali AMSTAR.
- Skórna postać tocznia rumieniowatego
 - Lindskov 1986 – jednośrodkowe, dwuramienne, brak informacji o randomizacji i zaślepieniu, brak hipotezy. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapsonu w porównaniu z hydroksychlorochiną w populacji pacjentów z krążkowym toczniem rumieniowatym. Średni okres leczenia wynosił 5 miesięcy (zakres 1 – 27 miesięcy). Interwencja – Grupa A: dapson, Grupa B: hydroksychlorochina. Liczba pacjentów: Grupa A: 33, Grupa B: 30.
- Pokrzywka naczyniowa
 - Holm 2017 – przegląd systematyczny. Celem przeglądu było odnalezienie dowodów na stosowanie niebiologicznych metod leczenia przewlekłej pokrzywki odpornej na leki przeciwhistaminowe u pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Uwzględniono 118 badań (1682 pacjentów) lub opisów przypadków z 13 różnymi interwencjami (azatiopryna, kolchicyna, chlorochina, cyklosporyna, dapson, immunoglobuliny, metotreksat, monteleukast, mykofenolan mofetylu, plazmafereza, sulfasalazyna, kwas traneksamowy, terapie UV). Do analizy włączono 8 badań dotyczących dapsonu (94 pacjentów). Jakość przeglądu została oceniona na 2/11 pkt wg skali AMSTAR.

Natomiast nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w przypadku pozostałych wskazań, tj. :

- Choroba Dühringa;
- Choroba Sneddon-Wilkinson;
- Linijna IgA dermataza pęcherzowa;
- Zapalenie naczyń związane z IgA;
- Choroba Haileya-Haileya;
- Piodermia zgorzelinowa;
- Ziarniniak obrączkowy;
- Obumieranie tłuszczowe;
- Zespół Melkerssona-Rosenthala;
- Guzkowe zapalenie naczyń;

- Alergiczne zapalenie naczyń;
- Zespół Weber-Christiana;
- Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Skuteczność

- Pemfigoid
 - przegląd systematyczny Kirtschig 2003
 - ✓ Odpowiedź na leczenie była istotnie statystycznie lepsza w grupie cyklofosfamidu (20/20 pacjentów odpowiedziało na leczenie) w porównaniu do leczonych dapsonem, wśród których odpowiedź na leczenie wystąpiła u 14/20 pacjentów. Ryzyko względne wynosiło $RR=1,43$ 95%CI (1,07-1,90). Nie stwierdzono jednoznacznie, czy pacjenci poza badanymi interwencjami otrzymywali początkowo prednizon;
 - ✓ Autorzy przeglądu, konkludując, zwrócili uwagę, że istnieją ograniczone dowody na to, iż MMP oczny najlepiej odpowiada na leczenie cyklofosfamidem w połączeniu z kortykosteroidami.
 - badanie Arash 2008
 - ✓ Spośród 22 pacjentów ze zdiagnozowanym MMP włączonych do badania, 5 z chorobą łagodną lub umiarkowaną leczono wyłącznie miejscowymi kortykosteroidami, 15 pacjentów z chorobą umiarkowaną i ciężką leczono miejscowymi kortykosteroidami i włączonym dapsonem, a 2 pacjentów wycofano z badania ze względu na działania niepożądane dapsonu;
 - ✓ Całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 10/15 pacjentów (66%), u których do leczenia kortykosteroidami włączono dapson i u 1/22 pacjentów leczonych kortykosteroidami;
 - ✓ Większą niż 75% odpowiedź na leczenie odnotowano u 5/15 pacjentów (34%), u których do leczenia kortykosteroidami włączono dapson i u 1/22 pacjentów leczonych kortykosteroidami;

Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.
 - badanie Sticherling 2017
 - ✓ W grupie azatiopryny metylprednizolon odstawiono u 5 pacjentów po 251 dniach, a w grupie dapsonu u 3 pacjentów po 81 dniach (mediana);
 - ✓ Mediana łącznej dawki kortykosteroidu wyniosła 2,65 g dla przyjmujących azatioprynę oraz 1,92 g dla pacjentów przyjmujących dapson;
 - ✓ Mediana czasu przyjmowania kortykosteroidów wyniosła odpowiednio 148 dni w grupie azatiopryny vs 51 dni w grupie dapsonu;
 - ✓ Czas do zatrzymania powstawania nowych pęcherzy wynosił 89 dni w grupie azatiopryny vs 42 dni w grupie dapsonu (mediana);
 - ✓ Całkowita remisja po 12 miesiącach wyniosła 70% w grupie azatiopryny oraz 65% w grupie dapsonu.

Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.
- Zakażenie wirusem HIV

- przegląd systematyczny Yan 2013
 - ✓ Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania TE pomiędzy grupą pacjentów leczoną TMP-SMX vs D-P;
 - ✓ Autorzy przeglądu konkludują, że dostępne dowody nie pozwalają na wskazanie lepszego schematu leczenia TE.
- Pęcherzyca
 - Przegląd systematyczny Zhao 2015
 - ✓ Jedno włączone badanie, analizujące wpływ dapsonu, jako adiuwanta (50 mg dziennie) na remisję i bezpieczeństwo leku, nie wskazuje jednoznacznie na jego efektywność. Jednak autorzy przeglądu zwracają uwagę, że badanie było ograniczone przez małą liczebność próby i niewiele otrzymanych wyników;
 - ✓ Ponadto autorzy przeglądu konkludują, że na podstawie przeprowadzonej analizy nie można wskazać optymalnej strategii leczenia pęcherzycy zwyczajnej. Potrzebne są badania RCT o wyższej jakości, co pozwoli przeprowadzić ponowną ocenę istniejących interwencji oraz zidentyfikować nowe. Interwencje, które wydają się być obiecujące, ale wymagają dalszej oceny obejmują: adiuwantowy mykofenolan mofetylu, azatioprynę, dożylną immunoglobulinę, sulfasalazynę i pentoksyfilinę, infliksimab, naskórkowy czynnik wzrostu i pimekrolimus.
- Skórna postać tocznia rumieniowatego
 - badanie Lindskov 1986
 - ✓ Całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 23 (76%) pacjentów leczonych hydroksychlorochiną i 8 (24%) leczonych dapsonem;
 - ✓ Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano odpowiednio u 5 (17%) i 8 (24%);
 - ✓ Brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 2 (7%) pacjentów leczonych hydroksychlorochiną i 17 (52%) pacjentów leczonych dapsonem;
 - ✓ Ponadto, spośród 6 pacjentów otrzymujących kombinację dapsonu i hydroksychlorochiny, 2 odpowiedziało dobrze na leczenie.
Nie przedstawiono informacji nt. istotności statystycznej wyników.
- Pokrzywka naczyńniowa
 - przegląd systematyczny Holm 2017
 - ✓ Spośród 94 pacjentów włączonych do analizowanych badań 2 pacjentów zareagowało negatywnie na leczenie, u 9 pacjentów (z dwóch różnych badań) nie zaobserwowano efektów leczenia. Pozostałe 83 pacjentów doświadczyło poprawy w zakresie objawów, w tym u 30 pacjentów wystąpiła pełna odpowiedź na leczenie;
 - ✓ W najliczniejszym badaniu włączonym do przeglądu (Engin 2008, RCT, prospektywne, 38 pacjentów), w którym porównywano dapson + desloratadyna z monoterapią desloratadyną, odnotowano statystycznie istotne zmniejszenie wyniku dotyczącego zmiany aktywności choroby wg skal Urticaria Activity Score (UAS, 0-42 pkt) i Visual Analogue Score (VAS, 0-10 pkt) po 3 miesiącach od wartości wyjściowej w obu leczonych grupach. Jednakże

nie zaobserwowano znaczącej różnicy w redukcji UAS i VAS pomiędzy grupami leczonymi;

- ✓ Ponadto w przeglądzie uwzględniono badanie Criado 2007 (które dotyczyło oceny skuteczności kolchicyny i dapsonu w różnych grupach pacjentów). U 4/4 pacjentów leczonych dapsonem w dawce 100 mg/dobę odnotowano pełną odpowiedź na leczenie;
- ✓ Autorzy przeglądu konkludują, że kilka leków immunosupresyjnych analizowanych w przeglądzie wykazuje pewien pozytywny wpływ na leczenie przewlekłej pokrzywki przy niewielu doniesieniach na temat działań niepożądanych, ograniczonych głównie do łagodnych dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Jednakże obecny poziom dowodów jest często zbyt niski aby interwencje mogły zostać włączone do międzynarodowych wytycznych. Interwencje opisane w przeglądzie powinny być postrzegane, jako alternatywy w przewlekłej pokrzywce odpornej na leczenie, w której leczenie oparte na wytycznych nie powiodło się lub nie jest dostępne.

Bezpieczeństwo

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii odnaleziono wyłącznie w badaniach dotyczących wskazań: pemfigoid oraz skórna postać tocznia rumieniowatego.

- Pemfigoid
 - przegląd systematyczny Kirtschig 2003
 - ✓ Utrata włosów i supresja czerwonych oraz białych krwinek była częstym zdarzeniem niepożądanym w grupie pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji;
 - ✓ Autorzy przeglądu wnioskowali, że MMP o łagodnej do umiarkowanej aktywności zapalnej reaguje na dapson u większości uczestników i dlatego można go leczyć dapsonem ze względu na jego niższy profil działań niepożądanych w porównaniu z cyklofosfamidem.
 - badanie Arash 2008
 - ✓ Spośród 22 pacjentów ze zdiagnozowanym MMP 2 pacjentów wycofano z badania ze względu na działania niepożądane dapsonu (spadek poziomu hemoglobiny).
 - badanie Sticherling 2017
 - ✓ Liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 15 w grupie azatiopryny vs 12 w grupie dapsonu;
 - ✓ Odnotowano 3 zgony w grupie azatiopryny i 1 zgon w grupie leczonej dapsonem.

Różnice w wynikach nie były istotne statystycznie.

- Skórna postać tocznia rumieniowatego
 - badanie Lindskov 1986
 - ✓ Niestrawność odnotowano u 3 pacjentów (9%), osutkę u 2 pacjentów (6%), gorączkę u 2 pacjentów (6%), methemoglobinemię u 1 pacjenta (3%) oraz zawroty głowy u 1 pacjenta (3%). Z powodu działań niepożądanych leczenie zakończono u 6 pacjentów.

Nie przedstawiono informacji nt. istotności statystycznej wyników.

- Pokrzywka naczyniowa
 - przegląd systematyczny Holm 2017
 - ✓ 2 pacjentów zareagowało negatywnie na leczenie dapsonem: 1 miał reakcję nadwrażliwości, a u 1 pacjenta rozwinęła się siność siatkowata.
- Zakażenie wirusem HIV
 - przegląd systematyczny Yan 2013
 - ✓ Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności, toksyczności i nietolerancji pomiędzy grupą leczoną TMP-SMX vs P-D;
 - ✓ Autorzy przeglądu konkludują, że dostępne dowody nie pozwalają na wskazanie lepszego schematu leczenia TE.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków zawierających cholestyraminę.

W podsumowaniu charakterystyki produktu leczniczego Disulone, tabletki 100 mg, do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych najczęściej należą: hemoliza i methemoglobinemia (w stopniu zależnym od dawki; osoby z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej są w większym stopniu narażeni na ich wystąpienie przy niższych dawkach leku), hipoalbuminemia, anemia hemolityczna; przypadki agranulocytozy w stosowaniu z innymi lekami przeciw malarii; wysypka, nadwrażliwość na światło i świąd (ciężkie reakcje nadwrażliwości skórnej występują rzadko i obejmują wysypkę grudkowo-plamkową), złuszczone zapalenie skóry, martwica toksyczno-rozplywną naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona.

W podsumowaniu charakterystyki produktu leczniczego Disulone, tabletki, 100 mg opisano także klasyczny obraz i zespół nadwrażliwości na dapson, który w większości przypadków występuje podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia. W ostrych przypadkach wymieniano hipertermię z częstoskurczem, osłabienie, rumień grudkowo-plamkowy, często uogólnione wykwyty skórne ze świądem, ablacja naskórka, poliadenopatia, zaburzenia czynności wątroby (cytolytyczne lub mieszane, potencjalnie groźba cholestatycznego zapalenia wątroby), ziarniniakowe zapalenie wątroby o późnym początku (na przykład ziarniniaki wątroby) zaburzenia hematologiczne (polinukleozę, hipereozynofilię, niedokrwistość hemolityczną, zespół gorączki), i inne zaburzenia trzewne: płuc, serca, nerek (w tym brodawkowata martwica nerek), przewodu pokarmowego (ból brzucha), kostno-stawowe (ból stawów, ból mięśni). W bardzo rzadkich przypadkach objawy te obserwowano bez związku z zespołem nadwrażliwości. Stan zwykle poprawia się po zaprzestaniu leczenia (ale opisano również przypadki śmiertelne).

Ponadto u pacjentów otrzymujących dapson we wskazaniach dermatologicznych opisywano neuropatię obwodową z utratą motoryki (może występować, jako część stanów reakcji trądu i nie jest wskazaniem do zaprzestania stosowania dapsonu). Inne działania niepożądane występują rzadko i obejmują anoreksję, bóle głowy, zapalenie wątroby, żółtaczkę, zmiany w testach czynności wątroby, bezsenność, nudności, psychozę, tachykardię i wymioty.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Brak badań dotyczących skuteczności stosowania ocenianej technologii we wskazaniach: choroba Sneddon-Wilkinson, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, piodermia zgorzeliowa, ziarniak obrączkowy, obumieranie tłuszczowe, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Odnalezione publikacje dotyczyły oceny skuteczności dapsonu w leczeniu pemfigoidu, zakażenia wirusem HIV, pęcherzycy, skórnej postaci toczenia rumieniowatego i pokrzywki naczyńniowej;
- W zakresie analizy bezpieczeństwa odnaleziono badania tylko w przypadku wskazań: pemfigoid, zakażenia wirusem HIV, skórna postać toczenia rumieniowatego i pokrzywka naczyńniowa;
- Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapsonu są małowliczne, co także ogranicza możliwość uogólnienia wniosków;
- W badaniach oceniano substancję czynną dapson, natomiast nie określono zastosowanego produktu leczniczego (poza badaniem Sticherling 2017, gdzie użytym produktem leczniczym był produkt DAPSON Fatol). Należy mieć na uwadze, że ocenianą technologią jest produkt leczniczy Disulone, który poza substancją czynną – dapson, zawiera również szczawian żelaza. Zatem powyższy fakt również może ograniczać wnioskowanie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiły modelowania efektów zdrowotnych w ramach analizy ekonomicznej, wobec czego poniżej przedstawiono wyłącznie koszty związane z ocenianą technologią medyczną.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 rozpatrzono pozytywnie 801 wniosków o refundację i sprowadzono łącznie 1 157 opakowań dawki 100 mg (po 100 tabletek) na łączną kwotę 55 294,58 zł netto (w poszczególnych wskazaniach: choroba Duhringa - 547 wniosków, 836 opakowań;

choroba Sneddon-Wilkinsona - 10 wniosków, 10 opakowań; pemfigoid - 67 wniosków, 94 opakowania; linijna IgA dermatoza pęcherzowa - 24 wnioski, 26 opakowań; zapalenie naczyń związane z IgA - 39 wniosków, 46 opakowań; choroba Haileya-Haileya - 4 wnioski, 4 opakowania; zakażenie wirusem HIV - 7 wniosków, 11 opakowań; pęcherzyca - 30 wniosków, 43 opakowania; piodermia zgorzelinowa - 7 wniosków, 8 opakowań; ziarniniak obrączkowy - 16 wniosków, 16 opakowań; obumieranie tłuszczowe - 1 wniosek, 1 opakowanie; skórna postać toczenia rumieniowatego - 9 wniosków, 13 opakowań; zespół Melkerssona-Rosenthala - 6 wniosków, 7 opakowań; guzkowe zapalenie naczyń - 7 wniosków, 7 opakowań; pokrzywka naczyniowa - 8 wniosków, 11 opakowań; alergiczne zapalenie naczyń - 6 wniosków, 7 opakowań; zespół Webera-Christiana - 4 wnioski, 5 opakowań oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń - 9 wniosków, 6 opakowań).

Ponadto według informacji przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2015-2017 wydano zgody na refundację innych leków, zawierających hydroksychlorochinę, metoksalen lub triamcynolon, sprowadzanych w ramach importu docelowego dla indywidualnych pacjentów na łączną kwotę 11 246,62 zł netto. We wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy (postać skórna) sprowadzono produkty lecznicze Plaquenil i Quensyl (hydroksychlorochina); we wskazaniu ziarniniak obrączkowy sprowadzono produkt Plaquenil (hydroksychlorochina) i Meladifine (metoksalen) oraz we wskazaniu pemfigoid sprowadzono lek Triamhexal (triamcynolon).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z uwagi na brak danych o populacji docelowej nie jest możliwe oszacowanie wpływu finansowania ocenianej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Liczba pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których w latach 2016-2017 sprowadzono oceniane produkty lecznicze wyniosła 493, a koszt refundacji leku dla tych pacjentów wyniósł 55 294,58 zł netto.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 11 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania ocenianej technologii w analizowanych wskazaniach:

- Choroba Dühringa – wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2016 DH) zalecają stosowanie dapsonu, zaś European Academy of Dermatology and Venerology (EADV 2009) zaleca stosowanie leku do czasu uzyskania skuteczności diety bezglutenowej w kontroli choroby;
- Pemfigoid – wytyczne European Dermatology Forum (EDF 2017) zalecają dapson w drugiej linii leczenia miejscowego/ograniczonej choroby z łagodnym przebiegiem. Z kolei PTD (2016) dopuszcza rozważenie zastosowania dapsonu w wyjątkowych przypadkach, jako alternatywne leczenie przy braku skuteczności leczenia innymi lekami, gdyż jego skuteczność nie została potwierdzona;
- Pęcherzyca – wytyczne PTD (2014) dopuszczają użycie dapsonu, jako leku drugiego rzutu. Natomiast rekomendacje British Association of Dermatologists (BAD 2017) nie wymieniają dapsonu w żadnej z 3 linii leczenia, ale sugerują, że może mieć efekt ograniczający użycie kortykosteroidów (istnienie słabych dowodów wymagających potwierdzenia);
- Zakażenie wirusem HIV – Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS 2017) zaleca dapson w profilaktyce pierwotnej i wtórnej pneumocystozowego zapalenia płuc (ang. Pneumocystis jiroveci pneumonia PCP), alternatywnie w przypadku uczulenia na kotrimoksazol; można też zastosować u chorych z zakażeniem HIV w przypadku wystąpienia eozynofilowego zapalenia mieszków włosowych;
- Skórna postać tocznia rumieniowatego – wytyczne EADV (2017) sugerują dapson, jako leczenie pierwszej linii postaci pęcherzowej tocznia rumieniowatego i zalecają, jako leczenie drugiej linii w opornym skórny toczniu w dodatku do leków przeciwmalarycznych;

- Pokrzywka – PTD (2007) wymienia dapson jako alternatywną terapię. Amerykańskie wytyczne Joint Task Force on Practice Parameters (JTFFP 2014) przytaczają opisy przypadków z użyciem dapsonu w leczeniu pokrzywki naczyńniowej;

Ponadto odnaleziono wytyczne Japanese Dermatological Association (JDA 2016) odnoszące się do leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń (tj. zapalenie naczyń związane z IgA, guzkowe zapalenie tętnic, leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń skóry). Jednakże rekomendacje JDA (2016) nie wymieniają dapsonu wśród opcji terapeutycznych stosowanych w ww. wskazaniach.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Disulone we wnioskowanych wskazaniach wydane przez francuską Haute Autorité de Santé (HAS):

- HAS 2008 – rekomendacja pozytywna; poziom refundacji 65%; wskazania: leczenie trądu (choroba Hansena); leczenie dermatoz, w których pośredniczą neutrofile; leczenie zanikowego zapalenia wielochrzęstkowego; leczenie chorób autoimmunologicznych, takich jak dermatozy pęcherzowe (opryszczkowe zapalenie skóry, linijnej IgA dermatozy, pemfigoidu błon śluzowych); leczenie tocznia pęcherzowego; pierwotna i wtórna profilaktyka zakażeń *Pneumocystis carinii* w przypadku nietolerancji kotrimoksazolu;
- HAS 2015 – rekomendacja pozytywna; rekomendowany poziom refundacji 65%; wskazania: leczenie trądu (choroba Hansena); leczenie dermatoz, w których pośredniczą neutrofile; leczenie zanikowego zapalenia wielochrzęstkowego; leczenie chorób autoimmunologicznych, takich jak dermatozy pęcherzowe (opryszczkowe zapalenie skóry, linijnej IgA dermatozy, pemfigoidu błon śluzowych); leczenie tocznia pęcherzowego; pierwotna i wtórna profilaktyka zakażeń *Pneumocystis carinii* w przypadku nietolerancji kotrimoksazolu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 11.10.2017 r. (znak pisma: PLD.46434.4692.2017.1.AK) oraz z dnia 15.01.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.4692.2017.2.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum), tabletki á 100 mg, we wskazaniach: choroba Duhringa; choroba Sneddon-Wilkinsona; pemfigoid; linijna IgA dermatoma pęcherzowa; zapalenie naczyń związane z IgA; choroba Haileya-Haileya; zakażenie wirusem HIV; pęcherzyca; piodermia zgorzelińowa; ziarniniak obrączkowy; obumieranie tłuszczowe; skórna postać tocznia rumieniowatego; zespół Melkerssona-Rosenthala; guzkowe zapalenie naczyń; pokrzywka naczyńniowa; alergiczne zapalenie naczyń; zespół Weber-Christiana; leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Disulone (dapsonum) w różnych wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Disulone (dapsonum) w różnych wskazaniach.
2. Raport nr OT.4311.5.2017. Produkt leczniczy Disulone (Dapsonum), tabletki á 100 mg, we wskazaniach: choroba Duhringa; choroba Sneddon-Wilkinsona; pemfigoid; linijna IgA dermatoma pęcherzowa; zapalenie naczyń związane z IgA; choroba Haileya-Haileya; zakażenie wirusem HIV; pęcherzyca;

piodermia zgorzelinowa; ziarniniak obrączkowy; obumieranie tłuszczowe; skórna postać tocznia rumieniowatego; zespół Melkerssona-Rosenthala; guzkowe zapalenie naczyń; pokrzywka naczyniowa; alergiczne zapalenie naczyń; zespół Weber-Christiana; leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 2 lutego 2018 r.