



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

### Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Meladynine (methoxsalenum) w różnych wskazaniach

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację, w ramach importu docelowego, leków Meladynine (methoxsalenum), roztwór, (0,1%; 0,3%; 0,75%) oraz Meladynine (methoxsalenum), płyn, (0,3%; 0,75%) we wskazaniach:*

- *bielactwo,*
- *kontaktowe zapalenie skóry, w tym: alergiczne i niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry,*
- *liszaj twardzinowy i zanikowy,*
- *łuszczyca, w tym: łuszczyca pospolita, łuszczyca krostkowa, łuszczyca krostkowa dłoni i podeszw,*
- *łysienie plackowate,*
- *przyłuszczyca plackowata wieloogniskowa,*
- *rogowiec skóry stóp i dłoni,*
- *twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona,*
- *ziarniniak obrączkowy,*
- *wyprysk rąk i nóg.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem kliniczny

*Bielactwo (ICD-10 = L80) (ang. vitiligo) to nabyte, idiopatyczne schorzenie skóry oraz błon śluzowych spowodowane uszkodzeniem lub zniszczeniem melanocytów w obrębie błony podstawnej zajętych obszarów, co w efekcie prowadzi do zmniejszonego wytwarzania melaniny przez te komórki. Przyjmuje się, że dotyczy 0,5-2% ogółu populacji, jednakże nieliczne źródła wskazują na częstość występowania nawet do 8%.*

*Kontaktowe zapalenie skóry (KZS, ICD-10 = L23) jest miejscową skórną reakcją nadwrażliwości powstającą w wyniku bezpośredniego kontaktu z alergenem bądź czynnikiem drażniącym, cechującą się powierzchownymi zmianami*



zapalnymi na skórze. Według Chomiczewska 2008 dane z lat 90. XX w. wskazują, że 90-95% zawodowych dermatoz jest spowodowanych kontaktowym zapaleniem skóry (niealergiczne), z czego 80% przypadków stanowi zapalenie z podrażnienia.

Liszaj twardzinowy (dawniej: liszaj twardzinowy i zanikowy, ICD-10 = L90.0) to przewlekła choroba zanikowo-zapalna skóry i błon śluzowych. Liszaj sromu lub okolicy odbytu u kobiet może wystąpić w każdym wieku, niemniej najczęściej dotyczy kobiet przed okresem pokwitania i w okresie pomenopauzalnym (pomiędzy 50. a 60. r.ż.). Epidemiologia choroby nie jest znana. Liszaj twardzinowy częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. Etiologia liszaja twardzinowego nie jest poznana, aczkolwiek w 12% przypadków występuje on rodzinie.

Łuszczyca (ang. psoriasis) (ICD-10 L40) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszcżającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii. Oznacza to, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. W Wielkiej Brytanii, Skandynawii i Europie Zachodniej częstość występowania łuszczycy ocenia się na ok. 1-2 %. Łuszczyca jest rzadko spotykana u dzieci poniżej 5. roku życia. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: między 16. a 22. oraz między 57. a 60. rokiem życia.

Łuszczyca krostkowa uogólniona (ang. psoriasis pustulosa generalisata, von Zumbusch psoriasis, ICD-10 = L40.1) należy do jednej z najcięższych postaci łuszczycy. Łuszczyca krostkowa uogólniona jest chorobą rzadką, występującą 100 razy rzadziej od łuszczycy zwyczajnej. Najczęściej dotyczy pacjentów po 50. r.ż. Bardzo rzadko występuje u dzieci. Przyczyny powstania łuszczycy krostkowej nie są poznane.

Łuszczyca krostkowa dłoni i stóp (ang. pustulosis palmo-plantaris, PPP, ICD-10 L40.3) jest odmianą łuszczycy, charakteryzującą się krostkowymi wykwitami na złuszcżającym się, rumieniowym podłożu. Wyraźnie odgraniczone ogniska przechodzą na boczne powierzchnie stóp i rąk. Możliwe jest jednoczesne występowanie zarówno łuszczycy zwykłej, jak i odmiany krostkowej dłoni i stóp lub poprzedzenie wystąpienia ognisk w innej lokalizacji przez odmianę krostkową dłoni i stóp. Badania wykazują, że 90% przypadków łuszczycy krostkowej dłoni i stóp odnotowuje się u kobiet. Choroba najczęściej rozwija się w 50.-60. r.ż. Przyczyny powstania łuszczycy krostkowej dłoni i stóp nie są poznane.

*Łysienie plackowate (łac. alopecia areata, AA, ICD-10=L63) to przewlekła choroba zapalna przebiegająca z uszkodzeniem mieszków włosowych. U chorych obserwuje się przejściowe lub trwałe ogniska łysienia umiejscowione na skórze głowy lub również w okolicach pachowych i płciowych oraz włosów mieszkowych, a także brwi i rzęs. Częstość występowania łysienia plackowatego szacuje się na 1-2% populacji ogólnej. Choroba stanowi 0,7 3,9% rozpoznań u pacjentów zgłaszających się do poradni dermatologicznej. W ponad 50% przypadków chorobę rozpoznaje się w pierwszych dwóch dekadach życia. Przyczyny powstania choroby nie są do końca poznane.*

*Przyłuszczycę plackowatą wielkoogniskową (ang. large plaque parapsoriasis, LPP, ICD-10=L41.4) uważa się za wczesną postać ziarniniaka grzybiastego. Zachorowalność i chorobowość nie są znane. Zmiany rozpoczynają się w wieku średnim i częściej dotyczą mężczyzn (2/3 populacji chorej).*

*Rogowiec dłoni i podeszew (ang. palmoplantar keratoderma, PPK) to choroba polegająca na nadmiernym rogowaceniu skóry dłoni i podeszew. Istnieje wiele zespołów, których objawem jest nadmierne rogowacenie. Klasyfikacja rogowców opiera się na: cechach morfologicznych rogowacenia, sposobie dziedziczenia, występowaniu choroby w rodzinie oraz białkach strukturalnych i genach, które uległy mutacji. W części krajów rogowiec jest stosunkowo częstym schorzeniem skórny. Najczęściej występującą odmianą rogowca stóp jest zespół Unny-Thosta (choroba nieepidermolityczna) i zespół Vornera (choroba epidermolityczna). Częstość występowania zespołu Unny-Thosta szacuje się na 1: 200 – 1: 400 000, zależnie od grupy etnicznej. Przykładowo na północy Szwecji częstość występowania tego schorzenia wynosi 3-5/1000 osób [Itin 2005]. Pierwsze objawy pojawiają się około 2. r.ż. i z czasem ulegają nasileniu (szczyt około 14-16 r.ż.) Większość rogowców stóp i podeszew dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący.*

*Twardzina układowa (ICD-10: M34.0 - Postępująca twardzina uogólniona; M34.1 - Zespół CR(E)ST (Współistnienie wapnicy, zjawiska Raynauda, zaburzeń połykania, sklerodaktylii, teleangiektazji); M34.2 - Twardzina układowa indukowana lekami i środkami chemicznymi; M34.8 - Inne postacie stwardnienia układowego; M34.9 - Nieokreślona twardzina układowa) jest chorobą układową, charakteryzującą się stwardnieniami i zanikami skóry i tkanki podskórnej, z zajęciem mięśni, układu kostnego i narządów wewnętrznych. W przebiegu choroby występują zaburzenia naczyniowe w postaci objawu Raynauda i stwardnienie skóry najczęściej w obrębie twarzy i odsiebnych części kończyn górnych lub uogólnione stwardnienie całej skóry. Twardzina układowa jest chorobą rzadką. Zachorowalność według danych Orphanet ocenia się na 1/ 6500 osób dorosłych.*

*Ziarniniak obrączkowy (ang. granuloma annulare, ICD-10=L92.0) jest przewlekłą, łagodną chorobą skóry cechującą się zwyrodnieniem kolagenu*

*i odczynowym ziarniniakowym stanem zapalnym. Do głównych postaci choroby należą postać ograniczona, uogólniona, podskórna i perforująca. Zmiany chorobowe mają tendencję do samoistnego ustępowania i nawrotów. Choroba najczęściej jest diagnozowana u osób przed 30. rokiem życia. Pojedyncze ogniska chorobowe dotyczą głównie dzieci, natomiast bardziej rozsiane postacie obserwowane są u młodych dorosłych, ze znaczną przewagą kobiet. W populacji europejskiej częstość występowania ziarniniaka obrączkowatego ocenia się na 0,1-0,4% nowych pacjentów dermatologicznych rocznie. Najczęściej obserwowana jest postać uogólniona. Postać uogólniona (rozsiana) jest znacznie rzadsza i dotyczy 9-15% wszystkich pacjentów z ziarniniakiem obrączkowatym.*

*Pod pojęciem wyprysk rąk i nóg opisuje nieinfekcyjne choroby zapalne rąk lub nóg (ICD-10: L20 atopowe zapalenie skóry, L23 – Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, L24 – Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia; L25 – Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry, L30 – Inne postacie zapalenia skóry). Nie stanowią one odrębnych jednostek chorobowych. Za stosowaniem powyższych terminów przemawia natomiast złożona etiologia i trudności z ustaleniem pierwotnej przyczyny choroby na podstawie cech klinicznych. Chorobowość roczna w wyprysku rąk wynosi ok. 10%. Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości i zachorowalności dla wyprysku nóg. Wypryski stóp lub rąk mogą występować razem lub samodzielnie [Wolska 2012]. Ocenia się, że wyprysk stóp występuje u ok. 28% pacjentów z wypryskiem rąk [Agner 2016]. Liczba wniosków (rozpatrzonych pozytywnie) na import docelowy w latach 2016-2017 wyniosła 155 dotyczyły one 135 pacjentów (w 2017r -96) w wieku od 13 do 82 lat.*

*Otrzymano od NFZ dane dotyczące pacjentów z omawianymi wskazaniem, którzy mieli wykonane, w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), naświetlanie skóry promieniami ultrafioletowymi (kod produktu i nazwa: 5.31.00.0000025: Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry) oraz dane dotyczące pacjentów, którzy w latach 2015-2017 wykupili w aptece refundowane produkty lecznicze zawierające metoksalen do stosowania doustnego.*

*Na podstawie powyższych danych oszacowano, iż liczba pacjentów z omawianymi wskazaniem, którzy przyjmowali doustnie metoksalen i którym w ramach AOS wykonano naświetlanie skóry promieniami UV wahała się od 1364 w roku 2015 do 1007 w roku 2017 (tendencja spadkowa). Ponadto, z otrzymanych danych wynika, iż całkowita liczba pacjentów z omawianymi wskazaniem, którzy stosowali refundowany metoksalen do podania doustnego wahała się od 2460 w 2015 roku do 1576 w 2017 roku (tendencja spadkowa).*

Produkt leczniczy Meladinine nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Aktualnie dopuszczony do obrotu w Polsce i refundowany jest inny produkt zawierający metoksalen – Oxsolaren 10 mg x 50 kaps. Oxsolaren jest produktem do stosowania doustnego. Odnaleziona ChPL dotyczy roztworów metoksalenu o stężeniu 0,1% i 0,75%, tym samym nie odnosi się do roztworu o stężeniu 0,3%. Ponadto nie odnaleziono również ChPL dla produktu Meladinine w formie płynu. W ramach wcześniejszego raportu Agencji dotyczącego leku Meladinine (AOTM-OT-0431-2/2013 z 2013 r.) nie odnaleziono ChPL dla analizowanej technologii. Część wnioskowanych wskazań wykracza poza wskazania rejestracyjne leku: liszaj twardzinowy i zanikowy, łysienie plackowate, przyłuszczyca plackowata wielkoogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, w tym: postać uogólniona i ograniczona.

Należy również zwrócić uwagę, iż w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) wskazano, iż lek jest stosowany wraz z naświetlaniem UVA.

#### Dowody naukowe

Dla wskazań: łysienie plackowate, przyłuszczyca plackowata wielkoogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni oraz ziarniniak obrączkowy w odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do PUVA.

W przypadku wskazania liszaj twardzinowy i zanikowy, w którym to stosuje się fototerapię zwrócono uwagę na udokumentowany rozwój nowotworów po PUVA, co może budzić wątpliwości co do słuszności stosowania tej terapii.

W przypadku wskazania wyprysk rąk i nóg wskazano na możliwość stosowania PUVA. Nie wskazano jednak, czy rekomendacja odnosi się do doustnych, czy miejscowych psolarenów.

Dla wskazań: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, łuszczyca oraz twardzina układowa wskazano PUVA z wykorzystaniem miejscowych psolarenów jako opcję terapii. Dla dwóch ostatnich wskazań podano także informację o stosowaniu PUVA w formie kąpieli. W przypadku rekomendacji odnoszących się do bielactwa wskazywano na psolren w postaci kremu, a także wspomniano, że zamiast PUVA powinna być stosowana terapia nbUVB.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie wymieniono metksalenu jako stosowanego psolereny w PUVA.

W rekomendacjach odnoszących się do fototerapii wymieniono miejscową terapię PUVA w przypadku: łuszczyca, przyłuszczyca plackowatej, bielactwa, ziarniniaka obrączkowego, liszaja twardzinowego i zanikowego oraz wyprysku rąk i stóp (dyshydrotycznego lub hiperkeratotycznego).

### Problem ekonomiczny

Koszt leczenia jednego pacjenta przez rok analizowanymi produktami wyniósł od 45 zł w przypadku leczenia kontaktowego zapalenia skóry oraz wyprysku rąk i nóg do 624 zł w przypadku leczenia bielactwa. Łączne koszty płatnika publicznego związane z refundacją terapii produktami Meladinine pacjentów z analizowanymi wskazaniami oszacowano na ok. 13 tys. zł rocznie.

### Główne argumenty decyzji

Zgodnie z rekomendacjami Rady I Prezesa AOTMiT z 2013r Meladinine jest standardowym psolarenem przy naświetlaniu PUVA. Produkt podawany doustnie jest często źle tolerowany przez pacjentów; jego stosowanie w postaci płynu podawanego miejscowo może znacząco zmniejszyć liczbę działań niepożądanych, przy podobnym efekcie terapeutycznym.

W toku prac uzyskano opinie dwóch ekspertów klinicznych. Zarówno dr Wroński – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii, jak i dr Polańska wyrazili pozytywną opinię na temat refundacji produktów leczniczych Meladinine w ocenianych wskazaniach. Dr Wroński zwrócił jednak uwagę, że terapii tej nie można stosować w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie twarzy, a stosowanie jej powinno odbywać się wyłącznie pod kontrola dermatologiczną, ze względu na ryzyko chorób nowotworowych skóry w przypadku terapii na całe ciało, nieusunięcia produktu lub niestosowaniu fotoprotekcji. Eksperci zwrócili uwagę na dobry profil bezpieczeństwa oraz wysoką skuteczność oraz możliwość zastosowania terapii także u dzieci.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, raport nr OT.4311.1.2018, „Meladynine (methoxsalenum) we wskazaniach: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczyca, łysienie plackowate, przyłuszczyca plackowata wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, ziarniniak obrączkowaty, wyprysk rąk i nóg”. Data ukończenia: 2 marca 2018 r.