

**Rekomendacja nr 45/2021**

**z dnia 15 kwietnia 2021 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego: Disulone, dapsonum, tabletki 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, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe  
zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie  
naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) 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, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wnioskowanych wskazaniach.

Wytyczne kliniczne wskazują, iż dapson jest lekiem z wyboru w chorobie Duhringa i linijnej IgA dermatozie pęcherzowej oraz jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniach: pemfigoid, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca. Wskazanie „zakażenie wirusem HIV” odnosi się do zakażeń oportunistycznych związanych z infekcją wirusem HIV. W przypadku zapalenia naczyń związanego z IgA, guzkowego zapalenia naczyń, pokrzywki naczyniowej, alergicznego zapalenia naczyń, leukocytoklastycznego zapalenia naczyń, wytyczne kliniczne nie odnoszą się do ocenianej interwencji.

W rekomendacji nr 19/2018 oraz rekomendacji nr 122/2013, Prezes Agencji rekomendował wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Disulone we wskazaniach zbieżnych z aktualnie wnioskowanymi.

Nie odnaleziono badań opublikowanych po 2017 roku, dlatego też w analizie klinicznej przedstawiono badania dla wskazań: pemfigoid, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca i pokrzywka naczyniowa, które zawarto w opracowaniu z 2017 r. Należy mieć na uwadze, iż dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dapsonu w analizowanych wskazaniach są nieliczne. Nie odnaleziono również doniesień naukowych dla stosowania ocenianej technologii we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinson, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, piodermia zgorzelinowa, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Jednakże mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność dapsonu, lek ten jest stosowany od wielu lat zarówno w Polsce, jak i na świecie w określonych sytuacjach klinicznych, w szczególności w leczeniu pacjentów z chorobami nieodpowiadającymi na standardowe terapie, a także z rzadkimi schorzeniami dermatologicznymi, do których należy większość z wnioskowanych wskazań.

Eksperti kliniczni, w większości pozytywnie odnieśli się do stosowania ocenianej interwencji w ww. wskazaniach, zwracając uwagę na pewne ograniczenia zależne od schorzenia, np. w leukocytoklastycznym zapaleniu naczyń, lek Disulone może być stosowany, gdy inne opcje terapeutyczne są przeciwwskazane lub nie można włączyć leczenia immunosupresyjnego.

Substancja czynna dapson charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz dobrze poznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę powyższe, istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Disulone, dapsonum, tabletki 100 mg;

we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinson, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzelinowa, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

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

- ❖ Choroba Dühringa (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 Sneddon-Wilkinsona (zespół Sneddon) 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 Sneddon dochodzi do zamknięcia światła naczynia w wyniku procesów zapalnych toczących się w jego ściankach. Choroba Sneddon-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 włośniczkach, 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. Dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, a defekt genetyczny dotyczy homeostazy wapnia. Częstość występowania może wynosić zaledwie 1/mln.
- ❖ Zakażenie wirusem HIV (ludzkim wirusem upośledzenia odporności) 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 (ang. *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 których tworzy się akantoliza. 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.
- ❖ 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.
- ❖ Pokrzywka naczyńowa 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, włóściczek 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 wieloogniskowa), 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, leukocytoklazją i martwicą włóknikowatą ścian naczyń krwionośnych. Zmiany skórne są cechą charakterystyczną i występują w każdym przypadku. Wraz z postępowaniem 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.
- ❖ 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

- **Choroba Duhringa**  
Wytyczne kliniczne zalecają, m. in. dietę bezglutenową, dapson, sulfasalazynę, silne miejscowe kortykosteroidy (tylko w ostrej fazie choroby). Eksperti kliniczni wskazywali na kortykosteroidy stosowane ogólnie.
- **Choroba Sneddon-Wilkinsona**  
Eksperti kliniczni wymienili kortykosteroidy stosowane ogólnie.
- **Pemfigoid**  
Wytyczne kliniczne zalecają postępowanie zależne od ciężkości postaci choroby, z użyciem m. in: miejscowych i ogólnoustrojowych kortykosteroidów, przeciwciał anti-CD20 (rytuksymab), dapsonu, azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu.
- **Linijna IgA dermatoza pęcherzowa**  
Wytyczne kliniczne zalecają, m. in.: miejscowe kortykosteroidy, dapson, leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna), cyklofosfamid, miejscowo takrolimus.
- **Zapalenie naczyń związane z IgA**  
Wytyczne kliniczne zalecają, m.in.: ogólnoustrojowo kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne (azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu).
- **Choroba Haileya-Haileya**  
Eksperti kliniczni wskazali na brak ustalonego standardu postępowania oraz wymienili kortykosteroidy stosowane ogólnie.
- **Zakażenie wirusem HIV**  
Wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie, m. in. trimetoprimu/sulfametoksazolu (TMP-SMX), dapsonu, pirymetaminy, leukoworyny, pentamidyny w aerozolu, atowakwonu w odpowiednich schematach (dawkowanie, skojarzenie z innymi lekami).
- **Pęcherzyca**  
Wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie, m. in.: ogólnoustrojowych i miejscowych kortykosteroidów, leków immunomodulujących (azatiopryną, mykofenolan mofetylu,

kwas mykofenolowy), cyklofosfamidu, metotreksatu, dapsonu, przeciwciał anti-CD20 (rytuksymab).

- Piodermia zgorzelinowa

Eksperti kliniczni wymienili cyklosporynę A w połączeniu z glikokortykosteroidami.

- Zespół Melkerssona-Rosenthala

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych oraz nie wskazano opcji terapeutycznych dla powyższego wskazania.

- Guzkowe zapalenie naczyń

Wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie, m. in.: kortykosteroidów ogólnoustrojowych, leków immunosupresyjnych (azatiopryna, cyklofosamid, cyklosporyna, leflunomid, metotreksat, mykofenolan mofetylu/mykofenolan sodu/kwas mykofenolowy), w szczególnych przypadkach immunoglobulin podawanych dożylnie.

Eksperti kliniczni wymienili kortykosteroidy, cyklofosamid, niesteroidowe leki przeciwzapalne, azatioprynę, metotreksat, cyklosporynę, wyjątkowo immunoglobuliny.

- Pokrzywka naczyniowa

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania, m. in.: leków antyhistaminowych, glikokortykoidów, cyklosporyny A, azatiopryny, cyklofosfamidu, terapeutycznej wymiany osocza, wysokich dawek immunoglobuliny podawanej dożylnie, rytuksymabu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kolchicyny, hydrochlorochiny.

Eksperti kliniczni wskazali niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklofosamid, azatioprynę, metotreksat, cyklosporynę, wyjątkowo immunoglobuliny.

- Alergiczne zapalenie naczyń

Wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie, m. in.: kortykosteroidów ogólnoustrojowych, leków immunosupresyjnych (azatiopryna, cyklofosamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu), rytuksymabu oraz w kolejnych liniach leczenia leków anti-TNF, immunoglobulin podawanych dożylnie, tocilizumabu.

- Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

Wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie, m. in.: kortykosteroidów ogólnoustrojowych, leków immunosupresyjnych (azatiopryna, cyklofosamid, cyklosporyna), w szczególnych przypadkach immunoglobulin podawanych dożylnie.

Eksperti kliniczni wskazali niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklofosamid, azatioprynę, metotreksat, cyklosporynę oraz w określonych przypadkach immunoglobuliny, dapson.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, w 2020 roku w ramach importu docelowego nie sprowadzano innych produktów leczniczych w analizowanych wskazaniach.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Disulone jako substancję czynną zawiera dapson, który jest pochodną sulfonową działającą 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 poprzez hamowanie funkcji cytotoksycznych wielojądrowych komórek i aktywność lizosomalną.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy jest zarejestrowany w poniższych 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, liniowej IgA dermatozy, pemfigoidu błon śluzowych)
- leczenie tocznia pęcherzowego
- pierwotna i wtórna profilaktyka zakażeń *Pneumocystis carinii* w przypadku nietolerancji kotrimoksazolu

Wnioskowane wskazania częściowo zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Produkt leczniczy Disulone nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

## 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.*

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań skuteczności klinicznej opublikowanych po 2017 roku.

W związku z powyższym, przedstawiono publikacje zamieszczone w analizie Agencji z 2017 r.:

- dla wskazania – pemfigoid:
  - ✓ Arash 2008 - prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji porównujące miejscowy kortykosteroid z miejscowym kortykosteroidem i dapsonem.
  - ✓ Sticherling 2017 - randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia porównujące azatioprynę z dapsonem.



- ✓ Kirtsching 2003 - przegląd systematyczny, którego celem była ocena efektów leczenia m.in. pemfigoidu błon śluzowych (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora). efektów leczenia pemfigoidu błon śluzowych i nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka.
- dla wskazania: zakażenie wirusem HIV:
  - ✓ Yan 2013 - przegląd systematyczny, którego celem było określenie najskuteczniejszej terapii przeciw toksoplazmowemu zapaleniu mózgu u pacjentów zakażonych wirusem HIV (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora).
- dla wskazania: pęcherzyca:
  - ✓ Zhao 2015 –przegląd systematyczny, którego celem była ocena literatury na temat skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w leczeniu pęcherzyca zwyczajnej (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora).
- dla wskazania: pokrzywka naczyńniowa:
  - ✓ Holm 2017 – przegląd systematyczny, którego celem była identyfikacja dowodów na stosowanie niebiologicznych metod leczenia przewlekłej pokrzywki odpornej na leki przeciwhistaminowe (interwencją były dowolne nie-biologiczne i nie przeciwhistaminowe terapia, komparatora nie określono). Włączono 8 badań dotyczących dapsonu. N=94 pacjentów.

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej technologii w przypadku pozostałych wskazań, tj.: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinson, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, piodermia zgorzelinowa, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

### *Skuteczność*

dla wskazania – pemfigoid:

#### Arash 2008

15 pacjentów z chorobą umiarkowaną i ciężką leczonych miejscowymi kortykosteroidami i włączonym dapsonem miało znaczącą odpowiedź na leczenie.

#### Sticherling 2017

W badaniu tym wykazano, że metylprednizolon odstawiono u 5 pacjentów w grupie azatiopryny po 251 dniach a dapson odstawiono 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 i 51 dni w grupie dapsonu.

Wyniki nie wykazały istotności statystycznej.

### Kirtsching 2003

Wszyscy pacjenci (N=20) odpowiedzieli dobrze na leczenie cyklofosfamidem w porównaniu do leczonych dapsonem, u których odpowiedź na leczenie wykazało 14 pacjentów. Nie stwierdzono jednoznacznie czy pacjenci poza badanymi interwencjami otrzymywali początkowo prednizon.

dla wskazania: zakażenie wirusem HIV:

### Yan 2013

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania toksoplazmowego zapalenia mózgu pomiędzy grupą pacjentów leczoną TMP-SMX (trimetoprim z sulfametoksazolem) vs D-P (dapson z pirymetaminą).

Autorzy przeglądu podają, iż dostępne dowody nie pozwalają na wskazanie lepszego schematu leczenia toksoplazmowego zapalenia mózgu.

dla wskazania: pęcherzyca:

### 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.

dla wskazania: pokrzywka naczyniowa:

### Holm 2017

Spośród 94 pacjentów włączonych do analizowanych badań 2 pacjentów zareagowało negatywnie na leczenie (1 miał reakcję nadwrażliwości, a u drugiego pacjenta rozwinęła się siność siatkowata). U 9 pacjentów (z dwóch różnych badań) nie zaobserwowano efektów leczenia. Pozostałych 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 po 3 miesiącach od wartości wyjściowej w obu leczonych grupach. Jednakże bez statystycznie istotnej różnicy między leczonymi grupami.

Ponadto w przeglądzie uwzględniono badanie Criado 2007 (które dotyczyło oceny skuteczności kolchicyny i dapsonu w różnych grupach pacjentów). U wszystkich 4 pacjentów leczonych dapsonem w dawce 100 mg/dobę odnotowano pełną odpowiedź na leczenie.

## Bezpieczeństwo

dla wskazania – pemfigoid:

### Arash 2008

Spośród 22 pacjentów, 2 pacjentów wycofano z badania ze względu na działania niepożądane dapsonu (spadek poziomu hemoglobiny).

### Sticherling 2017

Nie zaobserwowano istotnie statystycznej różnicy w liczbie zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami (dapson vs azatiopryna).

4 (8%) pacjentów zmarło podczas 12 miesięcy okresu obserwacji, w tym 1 osoba w grupie przyjmującej dapson (zgon w wyniku toksyczności wątrobowej, niewydolności nerek i arytmii – wskazano, że może być związane z przyjmowaniem dapsonu).

### Kirtsching 2003

Utrata włosów i supresja czerwonych oraz białych krwinek była częstym zdarzeniem niepożądanym w grupie pacjentów stosującej cyklofosamid. Wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji.

dla wskazania: zakażenie wirusem HIV:

### Yan 2013

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności, toksyczności i nietolerancji pomiędzy grupą leczoną TMP-SMX (trimetoprim z sulfametoksazolem) vs D-P (dapson z pirymetaminą).

dla wskazania: pokrzywka naczyniowa:

### Holm 2017

2 pacjentów zareagowało negatywnie na leczenie dapsonem: 1 miał reakcję nadwrażliwości, a u 1 pacjenta rozwinęła się siność siatkowata.

## *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, Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration* – FDA) nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Disulone wskazano, że często obserwowanymi działaniami niepożądanymi, zależnymi od dawki leku są:

- hemoliza
- anemia hemolityczna – występuje rzadziej niż hemoliza (większe ryzyko wystąpienia u pacjentów przyjmujących dapson w dawce 200 mg lub więcej i u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej otrzymujących dapson w dawce 50 mg i więcej)
- methemoglobinemia.

### Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Brak jest badań dotyczących ocenianej technologii dla części wnioskowanych wskazań, tj.: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinson, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, piodermia zgorzelinowa, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.
- Tylko dla wskazań pemfigoid, zakażenie wirusem HIV i pokrzywka naczyniowa odnaleziono badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania dapsonu.
- Badania włączone do analizy były badaniami z różnych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT z 2016 r.
- Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapsonu są nieliczne, co wpływa na możliwość uogólnienia wniosków dla poszczególnych wskazań.
- W badaniach oceniano substancje czynną dapson. Nie określono zastosowanego produktu leczniczego (poza badaniem Sticherling 2017, w którym 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.
- Część wskazań należy do chorób rzadkich. Liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka.

### 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 155 514 zł (3 x 51 838 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.*

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku wydano 284 pozytywne decyzje dotyczące sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Disulone we wnioskowanych wskazaniach. Sprowadzono 461 opakowań dla 165 pacjentów, w tym:

- choroba Dühringa - 358 opakowań (103 pacjentów)
- pęcherzyca – 23 opakowania (10 pacjentów)
- pemfigoid - 18 opakowań (10 pacjentów)
- alergiczne zapalenie naczyń – 14 opakowań (9 pacjentów)
- linijna IgA dermatoza pęcherzowa – 13 opakowań (10 pacjentów)
- zapalenie naczyń związane z IgA – 12 opakowań (8 pacjentów)
- choroba Sneddon-Wilkinson – 9 opakowań (4 pacjentów)
- leukocytoklastyczne zapalenie naczyń – 4 opakowania (3 pacjentów)
- pokrzywka naczyniowa – 3 opakowania (2 pacjentów)
- choroba Haileya-Haileya – 2 opakowania (1 pacjent)
- zespół Melkerssona-Rosenthala – 2 opakowania (2 pacjentów)
- zakażenie wirusem HIV – 1 opakowanie (1 pacjent)
- piodermia zgorzelinowa – 1 opakowanie (1 pacjent)
- guzkowe zapalenie naczyń – 1 opakowanie (1 pacjent)

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, koszt opakowania Disulone (100 mg) wynosi 120,00 zł netto.

W roku 2020 w ramach importu docelowego nie sprowadzono innych produktów leczniczych w analizowanych wskazaniach.

**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. 2020 poz. 357)**

*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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2020 roku dla wszystkich ocenianych wskaźników wydano zgodę na refundację 461 opakowań dla 165 pacjentów na łączną kwotę 58 560,00 zł.

#### **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**

Uwzględniono 14 rekomendacji odnoszących się do ocenianych wskaźników:

- American Academy of Dermatology (AAD) 2018 (pęcherzyca),
- European initiative Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) 2019 (zapalenie naczyń związane z IgA),
- European initiative Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE\_2) 2019 (guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń),
- European AIDS Clinical Society (EASC) 2020 (zakażenie wirusem HIV),
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2020 (pęcherzyca),

- Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN\_AIDS) 2019 (zakażenie wirusem HIV),
- Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America (CDCP/IDSA) 2020 (zakażenie wirusem HIV),
- American College of Rheumatology (ACR) 2019 (guzkowe zapalenie naczyń),
- German Society of Dermatology (GSD) 2019 (pemfigoid, pęcherzyca),
- Japanese Dermatological Association (JDA) 2020 (guzkowe zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, zapalenie naczyń związane z IgA),
- Japanese Circulation Society (JCS) 2017 (guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, zapalenie naczyń związane z IgA),
- Brazilian Society of Dermatology (BSD) 2019 (choroba Duhringa),
- Brazilian Society of Dermatology (BSD\_2) 2019 (pemfigoid)
- Brazilian Society of Dermatology (BSD\_3) 2019 (pęcherzyca).

#### Choroba Duhringa

W wytycznych brazylijskich BSD z 2019 roku wskazano, że leczenie opryszczkowego zapalenia skóry polega m.in. na podawaniu dapsonu, który jest lekiem z wyboru w tym schorzeniu.

W opracowaniu z 2017 roku wskazano, że w chorobie Duhringa zaleca się jego stosowanie (wytyczne polskie PTD z 2016 roku) lub stosowanie do czasu uzyskania skuteczności diety bezglutenowej w kontroli choroby (wytyczne europejskie EADV z 2009 roku).

#### Choroba Sneddon-Wilkinson

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych.

#### Pemfigoid

W wytycznych brazylijskich BSD\_2 z 2019 roku wskazano, że zarówno w przypadku pemfigoidu pęcherzowego, jak i pemfigoidu błon śluzowych, jedną z możliwości terapii jest stosowanie dapsonu: w pierwszym przypadku - może być zastosowany, zwłaszcza w przypadku zajęcia błony śluzowej; w drugim przypadku – wskazano, że dapson jest często stosowany jako leczenie I linii mające na celu kontrolę zlokalizowanych zmian chorobowych, które nie zareagowały na terapię miejscową lub rozległych, wolno postępujących zmian, które reagują na leczenie ogólnoustrojowe (stosowany w monoterapii lub jako leczenie adjuwantowe).

W wytycznych niemieckich GDA z 2019 roku wskazano, że dapson może być stosowany w pemfigoidzie pęcherzowym – jako jedna z opcji terapii alternatywnych w leczeniu podtrzymującym remisję (jako leczenie adjuwantowe lub monoterapia).

W opracowaniu z 2017 roku wskazano, że wytyczne europejskie EDF z 2017 roku zalecają dapson w drugiej linii leczenia miejscowego/ograniczonej choroby z łagodnym przebiegiem, natomiast polskie wytyczne PTD z 2016 roku dopuszczają rozważenie zastosowania dapsonu w wyjątkowych przypadkach, jako alternatywne leczenie przy braku skuteczności leczenia innymi lekami, gdyż jego skuteczność nie została potwierdzona.

### Linijna IgA dermatoza pęcherzowa

W wytycznych brazylijskich BSD z 2019 roku wskazano, że w terapii linijnej IgA dermatozy pęcherzowej najlepszą opcją leczenia ogólnoustrojowego są m.in. sulfony (dapson wymieniony jako leczenie I linii).

W opracowaniu z 2017 roku nie zidentyfikowano wytycznych klinicznych dotyczących leczenia linijnej IgA dermatozy pęcherzowej.

### Zapalenie naczyń związane z IgA

W wytycznych europejskich SHARE z 2019 roku oraz wytycznych japońskich JCS z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w zapaleniu naczyń związanym z IgA, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. zapalenie naczyń związane z IgA).

W opracowaniu z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

### Choroba Haileya-Haileya

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych.

### Zakażenie wirusem HIV

W wytycznych europejskich EASC z 2020 roku i amerykańskich CDCP/IDSA z 2020 roku wskazano, że zastosowanie dapsonu jest rekomendowane:

- w profilaktyce pierwotnej i wtórnej zapalenia płuc spowodowanego *Pneumocystis jirovecii* (PCP): jako jedna z opcji alternatywnych do zastosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym,
- w leczeniu łagodnego-umiarkowanego PCP: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z trimetoprimem,
- w profilaktyce pierwotnej zapalenia mózgu spowodowanego zakażeniem *Toxoplasma gondii*: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym.

W wytycznych polskich PTN\_AIDS z 2019 roku również odniesiono się do stosowania dapsonu u osób z zakażeniem HIV:

- profilaktyka pierwotna i wtórna PCP: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym (u dzieci jako alternatywa dla klotrimazolu (w monoterapii)),
- profilaktyka zakażenia *Toxoplasma gondii*: jako jedna z terapii alternatywnych w monoterapii (u dzieci jako alternatywa dla klotrimazolu w 1 miesiącu życia (w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym)),
- eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych: jako jedna z opcji leczenia w monoterapii.

W opracowaniu z 2017 roku wskazano, że wytyczne polskie PTN\_AIDS z 2017 roku zalecają dapson w profilaktyce pierwotnej i wtórnej PCP, alternatywnie w przypadku uczulenia



na kotrimoksazol – można też zastosować go u chorych z zakażeniem HIV w przypadku wystąpienia eozynofilowego zapalenia mieszków włosowych.

### Pęcherzyca

W wytycznych niemieckich GSD z 2019 roku wskazano, że zastosowanie dapsonu jest możliwe jako jedna z możliwości w leczeniu indukcyjnym u pacjentów z łagodną postacią pęcherzycy zwykłej/liściastej (w skojarzeniu z kortykosteroidem) oraz w skojarzeniu z kortykosteroidem jako jeden ze schematów alternatywnych do zastosowania u pacjentów z umiarkowaną/ciężką postacią pęcherzycy zwykłej/liściastej.

W wytycznych europejskich EADV z 2020 roku wskazano, że w leczeniu indukcyjnym łagodnej postaci pęcherzycy liściastej można rozważyć m.in. zastosowanie dapsonu (zwykle w połączeniu z miejscowym kortykosteroidem).

W wytycznych międzynarodowych AAD z 2018 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w pęcherzycy.

W wytycznych brazylijskich BSD\_3 z 2019 roku wskazano, że w pęcherzycy zwykłej jedną z opcji leczenia ogólnoustrojowego jest dapson (na zaproponowanym w wytycznych schemacie dapson jest dodawany do prednizonu po rozpoczęciu leczenia indukującego u pacjentów z łagodną postacią pęcherzycy zwykłej).

Wskazano również, że w pęcherzycy liściastej, w łagodnej postaci choroby można zastosować dodatkowe leczenie dapsonem (terapia dodana do leczenia miejscowymi kortykosteroidami), a w mniej zaawansowanej chorobie można zastosować m.in. dapson jako leczenie dodatkowe I linii (terapię immunosupresyjną wiążącą się z możliwością zmniejszenia dawek kortykosteroidów).

W opracowaniu z 2017 wskazano, że wytyczne polskie PTD z 2014 roku dopuszczają użycie dapsonu, jako leku drugiego rzutu, a wytyczne brytyjskie BAD z 2017 roku nie wymieniają go w żadnej z 3 linii leczenia, ale sugerują, że może mieć efekt ograniczający użycie kortykosteroidów (istnienie słabych dowodów wymagających potwierdzenia).

### Piodermia zgorzelinowa

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych.

### Zespół Melkerssona-Rosenthala

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych.

### Guzkowe zapalenie naczyń

W wytycznych europejskich SHARE\_2 z 2019 roku, japońskich JCS z 2017 roku, amerykańskich ACR z 2019 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w guzkowym zapaleniu tętnic, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. guzkowe zapalenie tętnic).

W opracowaniu z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

### Pokrzywka naczyńowa

W wytycznych japońskich JCS z 2017 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w pokrzywce naczyńowej.

W opracowaniu z 2017 roku wskazano, że wytyczne polskie PTD z 2007 roku wymieniają dapson, jako alternatywną terapię, a wytyczne amerykańskie JTFPP z 2014 roku w przypadku pokrzywki naczyniowej przytaczają istnienie w literaturze opisów przypadków z użyciem dapsonu.

#### Alergiczne zapalenie naczyń

W wytycznych europejskich SHARE\_2 z 2019 roku oraz japońskich JCS z 2017 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w leczeniu ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. ziarniniakowatość eozynofilową z zapaleniem naczyń).

W opracowaniu z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

#### Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

W wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry).

W opracowaniu z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.322.2021.1.AB, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Disulone, dapsonum, tabletki 100 mg, we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinson, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 45/2021 z dnia 12 kwietnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Disulone (dapsonum).

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2021 z dnia 12 kwietnia 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Disulone (dapsonum).
2. Raport nr OT.4211.12.2021 "Disulone (dapson) we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinson pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń" data ukończenia: 7 kwietnia 2021 r.