



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 83/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Meladinine (metoksalen) w różnych wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Meladinine (metoksalen), roztwór, opakowanie po 24 ml, we wskazaniach: liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowy.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Metoksalen, należący do grupy psoralenów, ma właściwości fotodynamiczne, przez co uwrażliwia skórę na działanie promieniowania słonecznego i sztucznego promieniowania ultrafioletowego. Stosuje się go do leczenia miejscowego wraz z naświetlaniem poprzez ekspozycję na słońce, naświetlaniem UVA (terapia PUVA) lub terapią Balneo-PUVA.

W 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT uznali za zasadne wydanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Meladinine, roztwór 0,3%, we wskazaniach łuszczyca w trakcie naświetlań metodą PUVA i łuszczyca krostkowa dłoni i stóp. Następnie, w 2018 r. wydane zostały pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leków Meladinine (metoksalen), roztwór (0,1%; 0,3% 0,75%), oraz Meladinine (metoksalen), 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 wielogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa (w tym postać uogólniona i ograniczona), ziarniniak obrączkowy, wyprysk rąk i nóg.

Obecne zlecenie dotyczy leku Meladinine (metoksalen), roztwór, opakowanie po 24 ml, we wskazaniach: liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowy.



Dowody naukowe

W wyniku aktualizacji przeprowadzonego w 2018 r. przeglądu, uwzględniającego wykorzystanie metoksalenu w postaci roztworu, odnaleziony został przegląd systematyczny dotyczący leczenia liszaja płaskiego Atzmony 2015. Zidentyfikowano w nim jedną publikację (Helander 1987) odnoszącą się do nierandomizowanego badania dwuramiennego, porównującego skuteczność doustnej PUVA (n=10) z kąpielą PUVA (n=13). Ogólna odpowiedź na leczenie w ramieniu doustna PUVA wyniosła 50%, natomiast w ramieniu stosującej kąpiel PUVA 84,6%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami, RR=1,69 [95% CI: 0,87– 3,28]. Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 40% osób w ramieniu doustnej PUVA oraz 69,3% w ramieniu kąpiel PUVA, natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 10% i 15,4% osób.

Odnaleziono zostało również randomizowane kontrolowane badanie pilotażowe Brass 2018, porównujące leczenie wyprysku rąk za pomocą fotochemioterapii PUVA oraz terapii NB-UVB (czyli z wykorzystaniem wąskiego spektrum promieniowania). Wzięło w nim udział 60 pacjentów, z okresem obserwacji trwającym 12 tygodni leczenia, z oceną w odstępach co 4 tygodnie. Na koniec badania u 5 pacjentów z ramienia PUVA stwierdzono brak zmian, a u 8 prawie brak zmian. W ramieniu NB-UVB u 2 osób stwierdzono brak zmian, a u 5 prawie brak zmian. W populacji pacjentów ITT wskaźnik odpowiedzi PGA wykazał 43% (95% CI: 26-61) odpowiedzi w ramieniu PUVA oraz 23% (95% CI: 8-38) w ramieniu NB-UVB. Zaplanowana analiza wrażliwości, według protokołu pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. brak zmian lub prawie brak zmian), wykazała 57% (95% CI: 36-77) odpowiedzi PGA w ramieniu PUVA oraz 30% (95% CI: 12-49) w ramieniu NB-UVB.

Nie odnaleziono nowych dowodów klinicznych dla wskazań: łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, ziarniniak obrączkowaty.

Odnalezione nowe rekomendacje kliniczne dotyczące liszaja płaskiego wskazują na możliwość stosowania terapii PUVA w III linii leczenia, bez sprecyzowania postaci farmaceutycznej.

Dla wskazania łuszczyca odnaleziono wytyczne, wskazujące terapię PUVA miejscową i doustną u pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych, bez wskazania rekomendowanej substancji czynnej.

Terapia PUVA jest szczególnie rekomendowana w przypadku łuszczycy krostkowej dłoni i stóp, zarówno według polskich, jak i amerykańskich wytycznych.

Polskie wytyczne wskazują fototerapię PUVA jako pierwszy schemat postępowania terapeutycznego w przypadku twardziny ograniczonej

uogólnionej u dorosłych, natomiast nie jest zalecane stosowanie jej u pacjentów pediatrycznych.

Nie odnaleziono wytycznych aktualizujących, dotyczących wyprysku kontaktowego, jednak dla tego wskazania odnaleziono dwie rekomendacje w opracowaniu z 2018, wskazujące na możliwość stosowania PUVA w ramach przewlekłego kontaktowego zapalenia skóry rąk w II linii leczenia.

W leczeniu wyprysku rąk rekomendacje wskazują PUVA jako jedną z opcji terapeutycznych.

Wytyczne dotyczące ziarniniaka obrączkowatego wymieniają fototerapię (zarówno UVA, jak i UVB), ale bez wskazania terapii PUVA.

W polskich wytycznych PTD 2019 odnoszących się do fototerapii i fotochemioterapii wymieniono możliwość stosowania miejscowej oraz doustnej terapii PUVA we wskazaniach: łuszczyca zwyczajna (kropelkowata i plackowata), łuszczyca dłoni i stóp, liszaj płaski uogólniony, ziarniniak obrączkowaty rozsiany, łuszczyca zadawniona, łuszczyca stawowa, chroniczny wyprysk rąk (rzadkie wskazanie do fotochemioterapii).

Problem ekonomiczny

Zgodnie z pismem MZ, cena ocenianego produktu leczniczego (opakowanie po 24 ml) wynosi 25 zł. W 2020 r. w ocenianych wskazaniach wydano 28 zgód na import 157 opakowań leku, na łączną kwotę 3 925 zł. Innym produktem sprowadzanym w ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach jest lek Disulone – w 2020 r. sprowadzone zostały 2 opakowania dla pacjentów we wskazaniach liszaj płaski oraz wyprysk kontaktowy. Łączny koszt tego leku wyniósł około 160 zł brutto.

Główne argumenty decyzji

W świetle dotychczasowych stanowisk Rady i Prezesa, produkt Meladinine jest standardowym psoralenem przy naświetlaniu PUVA. Lek podawany doustnie jest często źle tolerowany przez pacjentów, natomiast stosowany w postaci płynu podawanego miejscowo może znacząco zmniejszyć liczbę działań niepożądanych, przy podobnym efekcie terapeutycznym. Pozyskane opinie ekspertów klinicznych wskazywały na dobry profil bezpieczeństwa i wysoką skuteczność leku oraz możliwość zastosowania go także u dzieci.

Przedłożona obecnie opinia eksperta klinicznego stwierdza, że dostępne w Polsce leki nie we wszystkich przypadkach wykazują odpowiednią efektywność. Żadna z metod nie jest idealna i niekiedy wymagają one łączenia. Miejscowa terapia PUVA, z zastosowaniem meladyniny, jest jedną z wielu metod wymienianych w piśmiennictwie. Warto ją stosować zwłaszcza w opornych przypadkach łuszczyca rąk i stóp. Jest to metoda uzupełniająca i jeśli ma być refundowana, powinna dotyczyć wszystkich wymienionych wskazań.

Biorąc pod uwagę zaktualizowane dane na temat dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych, jak i dotychczasowe bardzo niskie koszty dla płatnika publicznego, Rada stoi na stanowisku, że wydawanie zgód na refundację leku w ocenianych wskazaniach jest zasadne.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. 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 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.14.2021 „Meladinine (metoksalen) we wskazaniach: liszaj płaski, łuszczyca, łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, twardzina ograniczona, wyprysk kontaktowy, wyprysk rąk, ziarniniak obrączkowaty”, data ukończenia: 23 czerwca 2021 r.