



Rekomendacja nr 100/2024

z dnia 18 października 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny produktu leczniczego Disulone (dapsonum)
we wskazaniach: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinson, pemfigoid,
linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA,
choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa,
guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne
zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, rumień
guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych
naczey krwionośnych (capillaritis chronical), ziarniniak obrączkowy,
owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinson, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, ziarniniak obrączkowy, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej).

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach: alergiczne zapalenie naczyń, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (*capillaritis chronical*).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy produktu leczniczego Disulone zawierających substancję czynną dapson. Wskazana substancja była już przedmiotem ocen, z wyłączeniem wskazań rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (*capillaritis chronica*), ziarniniak obrączkowy, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej).

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych względem poprzedniej rekomendacji, tj. nr 45/2021 z dnia 15 kwietnia 2021 r., a także wyszukiwanie dla nowych wskazań.

Zidentyfikowano liczne badania obserwacyjne i opisy przypadków dotyczące leczenia dapsonem. Odnalezione publikacje wskazują na skuteczność dapsonu, podawanego w monoterapii lub w różnych skojarzeniach w leczeniu zmian skórnych pojawiających się w przebiegu większości ocenianych wskazań. Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianej substancji czynnej dla kilku wnioskowanych rozpoznań, tj.: piodermia zgorzelinowa, alergiczne zapalenie naczyń, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej).

W zależności od rozpoznania w niektórych wytycznych towarzystw naukowych zaleca się stosowanie dapsonu. Niemniej nie odnaleziono wytycznych klinicznych dla stosowania ocenianego produktu leczniczego we wskazaniach: choroba Sneddon-Wilkinsona, choroba Haileya-Haileya, rumień guzowaty, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), zapalenie naczyń związane z IgA, leukoklastyczne zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że roczny koszt importu produktu leczniczego Disulone może wynieść ok. 42 tys. zł. Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z niepewnością dotyczącą liczby pacjentów, u których stosowanie Disulone byłoby wskazane, a także rzeczywistym dawkowaniem leku.

Aktualizacja dostępnych informacji podtrzymuje przyjęte dotychczas wnioskowanie i rekomendację wskazującą na zasadność finansowania produktu Disulone w większości ocenianych wskazań.

Jednocześnie biorąc pod uwagę brak badań i wytycznych klinicznych wskazujących na skuteczność dapsonu w leczeniu zapalenia drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica) oraz alergicznego zapalenia naczyń, Prezes Agencji uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację ocenianego produktu leczniczego w ww. wskazaniach.

Przedmiot wniosku

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

- Disulone (dapson), tabletki 100 mg,

we wskazaniach: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca, piodermia zgorzelinowa, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyńniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronica), ziarniak obrączkowaty, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej), 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 2024 r., poz. 930, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Choroba Duhringa

Choroba Duhringa (zapalenie opryszczkowe skóry) to zespół jelitowo-skróny, w którym pęcherzykowo-grudkowym zmianom skórny 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.

Choroba Sneddon-Wilkinsona

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 naczyń w wyniku procesów zapalnych toczących się w jego ściankach. Choroba Sneddon-Wilkinsona jest rzadką jednostką chorobową, a częstość jej występowania nie jest znana.

Pemfigoid

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.

Linijna IgA dermatoza pęcherzowa

Linijna IgA dermatoza 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.

Zapalenie naczyń związane z IgA

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

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.

Pęcherzyca

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.

Piodermia zgorzelinowa

Piodermia zgorzelinowa to głębokie owrzodzenia powstające 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.

Guzkowe zapalenie naczyń

Guzkowe zapalenie naczyń jest martwiczym zapaleniem tętnic średniego lub małego kalibru, bez kłębuszkowego zapalenia nerek i zapalenia tętniczek, włósniczek 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.

Pokrzywka naczyńniowa

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 malutkie wykwyty 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.

Alergiczne zapalenie naczyń

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 leukocyto-klastycznego zapalenia naczyń z dominującym naciekiem neutrofilowym, leukocyto-klazją i martwicą włóknikowatą ścian naczyń krwionośnych. Zmiany skórne są cechą charakterystyczną i występują w każdym przypadku. Wraz z postępowaniem choroby pojawiają się typowe dla plamicy 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.

Leukocyto-klastyczne 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 leukocyto-klastycznego zapalenia naczyń zmiany skórne są bardzo różnorodne i mogą ulegać szybkim przemianom. Prawie wszystkie wykwyty 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.

Rumień guzowaty (ang. erythema nodosum, EN)

Rumień guzowaty jest najczęstszą postacią zapalenia tkanki podskórnej i charakteryzuje się tkliwymi rumieniowymi guzkami, głównie w kończynach dolnych w okolicy przedgoleniowej. Dokładna przyczyna rumienia guzowatego jest nieznana, chociaż wydaje się, że jest to reakcja nadwrażliwości na różne bodźce antygenowe. Etiologia jest głównie idiopatyczna. Wykluczenie choroby podstawowej jest konieczne przed zdiagnozowaniem pierwotnego rumienia guzowatego. Rumień guzowaty może być pierwszym objawem choroby układowej, która jest wywołana przez dużą grupę procesów, takich jak infekcje, choroby zapalne, nowotwory i/lub leki. Najczęstszymi możliwymi

do zidentyfikowania przyczynami są infekcje paciorkowcowe, pierwotna gruźlica, sarkoidoza, choroba Behçeta, zapalna choroba jelit, leki i ciąża.

Toczeń rumieniowaty układowy

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, łac. *lupus erythematosus systemicus*) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. SLE ma bardzo zróżnicowane nasilenie, przebiega z zaostrzeniami i remisjami, obejmuje wiele tkanek i narządów. Z reguły objawy narządowe i nieprawidłowości w badaniach pomocniczych, które dominowały na początku choroby, występują również w późniejszym okresie. Przez dłuższy czas mogą więc dominować objawy ze strony jednego narządu, nadające chorobie charakterystyczną postać, np. skórno-stawową, nerkową, neuropsychiatryczną, hematologiczną.

Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronical)

Konsekwencją zapalenia naczyń włosowatych jest powstanie plamicowych dermatoz barwnikowych (ang. *pigmented purpuric dermatoses*, PPD). PPD zwykle objawia się jako ustępująca-nawracająca, niewyczuwalna palpacyjnie płaska plamica z obustronnym rozmieszczeniem na nogach osób starszych, chociaż w literaturze istnieją też doniesienia o dziecięcej PPD.

Ziarniniak obrączkowy (ang. granuloma annulare, GA)

Ziarniniak obrączkowy (zwany też pierścieniowym, GA) jest chorobą ziarniniakową skóry o nieznanym etiologii. To najczęstsza niezakaźna choroba ziarniniakowa, łagodna i zwykle ustępująca samoistnie. Ziarniniak pierścieniowy na ogół objawia się rumieniowymi blaszkami lub grudkami ułożonymi w układ pierścieniowy na kończynach górnych (często zlokalizowany na bocznych i grzbietowych częściach dłoni) a także na stopach, w konfiguracji pierścieniowej lub krążącej. Zwykle nie ma świądu ani innych objawów związanych ze zmianami. Wariant zlokalizowany (miejscowy) jest najczęstszym podtypem ziarniniaka pierścieniowego i stanowi około 75% zgłoszonych przypadków ziarniniaka pierścieniowego.

Owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej)

Choroby autoimmunologiczne owrzodzenia kończyn dolnych mogą być związane z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Dühringa i linijna IgA dermatoza pęcherzowa. Wrzody tętnicze są głównie spowodowane niewydolnością tętnic, co oznacza niewystarczające dostarczanie tlenu i bogatej w składniki odżywcze krwi do tkanek. Może to wynikać z: aterosklerozy (nagromadzenia się złogów tłuszczowych w tętnicach), choroby naczyniowej obwodowej (zwężenie tętnic), wysokiego ciśnienia krwi, cukrzycy lub palenia tytoniu. Występowanie i częstość przewlekłych owrzodzeń rosną wraz ze starzeniem się populacji i większą częstością związanych z tym przewlekłych chorób, takich jak systemowe nadciśnienie tętnicze i cukrzyca.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi wśród opcji terapeutycznych stosowanych w poszczególnych wskazaniach można wymienić:

- choroba Dühringa: dapson, sulfasalazyna, kortkosteroidy, dieta bezglutenowa;
- pemfigoid: kortykosteroidy, dapson, przeciwciała anty-CD20 (rytuksymab), azatiopryny, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid;
- linijna IgA dermatoza pęcherzowa: kortykosteroidy, dapson, leki immunosupresyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna), cyklofosfamid, miejscowo takrolimus;
- zapalenie naczyń związane z IgA: kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne (azatioprynę, cyklofosfamid, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu);
- choroba Haileya-Haileya: kortykosteroidy;

- pęcherzyca: kortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatioprynę, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy), cyklofosfamidu, metotreksatu, dapsonu, przeciwciał anti-CD20 (rytuksymab);
- piodermia zgorzelinowa: dapson;
- guzkowe zapalenie naczyń: kortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, leflunomid, metotreksat, mykofenolan mofetylu/mykofenolan sodu/kwas mykofenolowy), w szczególnych przypadkach immunoglobulin podawanych dożylnie;
- pokrzywka naczyniowa: leki antyhistaminowe, glikokortykoidy, cyklosporyna A, azatiopryny, cyklofosfamid, terapeutyczna wymiana osocza, wysokie dawki immunoglobuliny podawanej dożylnie, rytuksymab, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kolchicina, hydrochlorochina;
- alergiczne zapalenie naczyń: kortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu), rytuksymab oraz w kolejnych liniach leczenia leki anti-TNF, immunoglobuliny podawane dożylnie, tocilizumab;
- leukocytoklastyczne zapalenie naczyń: kortykosteroidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna), w szczególnych przypadkach immunoglobuliny podawane dożylnie);
- toczeń rumieniowaty układowy: glikokortykoidy, inhibitory kalcyneuryny, leki przeciwmalaryczne (hydroksychlorochina, chlorochina), ogólnoustrojowe glikokortykoidy w skojarzeniu z anifrolumabem, belimumabem, metotreksatem lub mykofenolanem, dapson, retinoidy, inhibitor kalcyneuryny, azatioprynę, cyklofosfamid i rytuksymab;
- ziarniniak obrączkowaty: dapson, retinoidy, leki przeciwmalaryczne, takrolimus i pimekrolimus;
- owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej): terapia uciskowa, leczenie miejscowe, flawonoidy, pentoksyfilina, dapson.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Disulone zawiera substancję czynną dapson, która 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 wielojądrzastych komórek i aktywność lizosomalną.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Disulone jest zarejestrowany we wskazaniach:

- leczenie trądu (choroba Hansena);
- leczenie dermatoz, w których pośredniczących 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 zawierają się we wskazaniach rejestracyjnych 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.

Przeprowadzono aktualizację przeglądu, do którego włączono:

choroba Duhringa

- Kotze 2021 – badanie retrospektywne mające na celu zbadanie profilu klinicznego pacjentów z chorobą Duhringa, u których stosowano dietę bezglutenową (GFD), następnie dapson w przypadku nieskuteczności GFD, a w sytuacji nieskuteczności GFD i dapsonu włączano leczenie azatiopryną. Do badania włączono 33 pacjentów, w tym 22 stosowało dapson. Okres obserwacji wynosił 9 lat (2010-2019);

choroba Haileya-Haileya

- Lobefaro 2022 – opis przypadku 42-letniej pacjentki z chorobą Haileya-Haileya, u której zastosowano leczenie fotodynamiczne (PDT) i zastrzyki z toksyny botulinowej typu A (BTXA), następnie terapię podtrzymującą dapsonem w dawce 75 mg dziennie. Okres obserwacji wynosił 1 miesiąc;

choroba Sneddon-Wilkinson (podrogowa dermatoza krostkowa)

- Radević 2024 – badanie retrospektywne mające na celu analizę cech klinicznych i długoterminowych wyników u pacjentów z podrogową dermatozą krostkową. Do badania włączono 17 pacjentów, w tym 14 stosowało dapson (6 pacjentów w monoterapii, 6 w skojarzeniu ze steroidami, 1 w skojarzeniu ze światłem UV wąskopasmowym, 1 w skojarzeniu z kortykosteroidami i metroteksatem). Mediana okresu obserwacji to 9,5 roku;

linija IgA dermatoza pęcherzowa

- Wang 2023 – retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające wyniki leczenia pacjentów pediatrycznych z liniową IgA dermatozą pęcherzową (LABD). Do badania włączono 10 pacjentów, u których stosowano dapson (N=9), prednizon (N=8), antybiotyki (N=4) oraz inne leki w przypadku nietolerancji lub niewystarczającej skuteczności inne leki, tj. kolchicynę, mykofenolan mofetylu, sulfapirydynę, cetyryzynę, niacynamid, takrolimus i dożylną immunoglobulinę. Okres obserwacji to 8,4 lat;
- Momin 2023 – opis przypadku 67-letniej pacjentki z przerzutowym rakiem jajnika i endometrium, u której rozwinęła się liniowa IgA dermatoza pęcherzowa (LABD) po terapii immunologicznej, u której zastosowano prednizon 1 mg/ kg/ dobę przez tydzień, następnie dapson 25 mg doustnie podawany raz dziennie. Okres leczenia dapsonem to 1 miesiąc;

pemfigoid

- Oren Shabtai 2020 – przegląd systematyczny literatury, do którego włączono 28 publikacji, obejmujących 153 pacjentów z pemfigoidem pęcherzowym w wieku ≥ 80 lat;
- Marti-Marti 2022 – opis przypadku pacjentki pediatrycznej z pemfigoidem błon śluzowych w okolicach sromu, stosującej dapson w dawce 25 mg/dobę podawany przez 18 miesięcy, krem

z propionianem klobetazonu (0,5 mg/g) raz dziennie przez pierwsze trzy miesiące, a następnie maść z takrolimusem 0,1%. Okres obserwacji to 3 lata;

- Rodriguez Bais 2021 – opis przypadku pacjentki pediatrycznej z pemfigoidem błon śluzowych w okolicach genitalnych i jamy ustnej, u której zastosowano kortykosteroidy, dapson, mykofenolan mofetylu. Okres obserwacji to 3 lata;

pęcherzyca

- Hignett 2021 – przegląd systematyczny oceniający cechy kliniczne i postępowanie u pacjentów pediatrycznych ze zidentyfikowaną pęcherzycą. Do badania włączono 40 pacjentów, w tym u 28 stosowano kortykosteroidy w skojarzeniu z dapsonem i u 1 dapson w monoterapii;
- Kridin 2021 – retrospektywne badanie kohortowe porównujące różne schematy leczenia oraz oceniające czynniki mające wpływ na przerwanie terapii u dorosłych pacjentów z pęcherzycą leczonych doustnymi kortykosteroidami w skojarzeniu z innymi lekami. Do badania włączono 436 pacjentów, w tym 60 stosowało kortykosteroidy w skojarzeniu z dapsonem. Okres obserwacji to lata 2000-2019;

guzkowe zapalenie naczyń

- Bettuzzi 2022 - retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków u pacjentów ze skórą postacią guzkowego zapalenia naczyń/tętnic (cPAN). Badanie obejmowało 68 pacjentów, w tym 17 stosowało dapson. Mediana okresu obserwacji wynosiła 60 miesięcy;

zapalenie naczyń związane z IgA

- Yoshida 2022 – opis serii przypadków 7 pacjentów pediatrycznych z zapaleniem naczyń związanym z IgA, u których w I linii leczenia stosowano kortykosteroidy, a w II linii dapson (mediana czasu stosowania to 80 dni) – po włączeniu dapsonu zredukowano dawki kortykosteroidów;

leukoklastyczne zapalenie naczyń

- Semblano Bittencourt 2023¹ - opis przypadku 65-letniej pacjentki z rumieniem *elevatum diutinum* (EED), rzadką postacią leukoklastycznego zapalenia naczyń i reumatoidalnym zapaleniem stawów. Pacjentka stosowała dapson w dawce 100 mg dziennie. Okres obserwacji to 2 tygodnie;

pokrzywka naczyniowa

- Gosnell 2023 – opis przypadku pacjentki pediatrycznej z pokrzywką naczyniową (*urticaria vasculitis*) oraz zespołem zapalenia wieloukładowego u dzieci (*multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C*), które pojawiły się w przebiegu COVID-19. U pacjentki stosowano steroidy przez 5 dni, następnie naproksen (w razie potrzeby) i dapson;
- Ruzicka 1981 - opis przypadku pacjentki z pokrzywką naczyniową i toczeniem rumieniowatym układowym, u której stosowano azatioprynę, prednizolon i dapson;

toczeń rumieniowaty układowy

- Panombualert 2022 - badanie retrospektywne oceniające cechy kliniczne, diagnostyczne i wyniki leczenia pacjentów pediatrycznych z pęcherzową postacią toczenia rumieniowatego układowego.

¹ Badanie odnosiło się do prawidłowej diagnostyki choroby, celem badania nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapsonu.

Do badania włączono 5 pacjentów pediatrycznych, w tym 4 stosowało dapson w skojarzeniu. Okres obserwacji to 10 lat;

rumień guzowaty

- Choon 2009 – opis 3 przypadków dorosłych pacjentów z fenomenem Lucio (podtyp rumienia guzowatego) stosujących dapson (100 mg/ dzień) w skojarzeniu z ryfampicyną, klofazymią i prednizonem. Okres obserwacji wynosił od 20 dni do 2 miesięcy;

ziarniniak obrączkowy

- Lukacs 2015 – przegląd systematyczny podsumowujący stosowane metody leczenia u pacjentów z uogólnionym ziarniniakiem obrączkowym.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Choroba Duhringa

W badaniu Kotze 2021 po 30 dniach od włączenia dapsonu u 18 (81,8%) pacjentów zaobserwowano poprawę. Jeden pacjent przerwał terapię dapsonem z powodu wystąpienia żółtaczk, a 3 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie i zastosowano u nich azatioprynę.

Choroba Haileya-Haileya

Wyniki badania Lobefaro 2022 wykazały poprawę w obszarach leczonych sekwencyjnie PDT i BTXA, w porównaniu do obszarów leczonych wyłącznie BTXA. Autorzy badania wskazują, że sekwencyjna terapia PDT i BTXA, wspomagana dapsonem jako terapią podtrzymującą może być skuteczną metodą leczenia HDD.

Choroba Sneddon – Wilkinsona (podrogowa dermaza krostkowa)

W badaniu Radević 2024 wykazano, że u większości pacjentów konieczne było zastosowanie terapii systemowej do uzyskania kontroli choroby, jedynie u 1 pacjenta z łagodnymi objawami wystarczyło miejscowe zastosowanie kortykosteroidu.

Długoterminowa obserwacja wykazała, że:

- u większości pacjentów wystąpił nawrót zmian chorobowych i konieczna była ciągła lub przerywana terapia w celu opanowania zaostrzeń;
- u 5 pacjentów występowały okresowe zaostrzenia, występujące 1-3 razy w roku, które leczono przerywanym miejscowym leczeniem kortykosteroidami;
- u 3 pacjentów choroba ustąpiła samoistnie (mediana czasu trwania choroby wyniosła 7 lat, a w ciągu ostatnich dziesięciu lat nie odnotowano nawrotu);
- u 2 pacjentów występowały ciągłe zaostrzenia, które leczono dapsonem i małymi dawkami ogólnoustrojowych steroidów;
- u 4 pacjentów zdiagnozowanych z hipo- lub hipergammaglobulinemią nie zaobserwowano progresji do choroby hematologicznej.

Linija IgA dermatoma pęcherzowa

W badaniu Wang 2023 stosowanie terapii wiązało się z całkowitą remisją choroby u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego pacjenta, który po 2 miesiącach zrezygnował z obserwacji, jeszcze w trakcie aktywności choroby.

Opis przypadku Momin 2023 dotyczył kobiety z przerzutowym rakiem jajnika i endometrium, u której rozwinęła się linijna IgA dermatoma pęcherzowa (LABD) po terapii immunologicznej. Pacjentka nie reagowała na leczenie prednizonem, kilka dni po rozpoczęciu terapii dapsonem pęcherze ustąpiły.

Pemfigoid

Zgodnie z wynikami przeglądu Oren-Shabtai 2020 najwyższy wskaźnik całkowitej remisji uzyskano w schematach:

- plazmafereza w skojarzeniu z prednizonem 0,25–0,5 mg/kg i dapsonem 50–100 mg: 4 (29%) /14 pacjentów;
- rytuksymab w skojarzeniu z prednizolonem: 2(28%) /7 pacjentów;
- miejscowe kortykosteroidy: 3(27%) /11 pacjentów.

W opisie przypadku Marti-Marti 2022 odnotowano odpowiedź na leczenie dapsonem, terapia została zakończona po 18 miesiącach. Pacjentka pozostała bezobjawowa do zakończenia 3-letniego okresu obserwacji.

Zgodnie z wnioskami autorów badania Rodriguez Bais 2021 stosowanie terapii skojarzonej kortykosteroidów, dapsonu i mykofenolanu mofetylu u pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych skutkowało kontrolą choroby.

Pęcherzyca

W przeglądzie Hignett 2021:

- 17 pacjentów osiągnęło całkowitą remisję i nie wymagało żadnych leków do kontroli choroby;
- 9 pacjentów miało pełną kontrolę nad chorobą dzięki terapii;
- 12 pacjentów miało częściową kontrolę dzięki terapii;
- 1 pacjent nie odpowiedział na terapię;
- 1 pacjent zakończył terapię przedwcześnie.

Pacjenci, którzy osiągnęli pełną kontrolę lub remisję, byli głównie leczeni kombinacją dapsonu i kortykosteroidów (18/26). Niemniej 8 z 14 pacjentów, którzy mieli tylko częściową kontrolę lub nie odpowiedzieli na terapię, również byli leczeni ww. kombinacją leków.

Guzkowe zapalenie naczyń

Zgodnie z wynikami badania Bettuzzi 2022 odpowiedź całkowitą uzyskano u 23% (4/17) pacjentów stosujących dapson.

Zapalenie naczyń związane z IgA

Autorzy badania Yoshida 2022 wskazali, że dapson może być opcją leczenia w przypadku występowania objawów żołądkowo-jelitowych u dzieci z IgAV opornych na leczenie kortykosteroidami.

Leukoklastyczne zapalenie naczyń

W opisie przypadku odnotowano po dwóch tygodniach leczenia dapsonem znaczną poprawę w zakresie zmian skórnych i bólu stawów. Autorzy wskazują, że nie było potrzeby dostosowywania leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Pokrzywka naczyńniowa

W opisie przypadku Gosnell 2022 wskazano, że u pacjentki stosującej m.in. dapson, w ciągu kilku tygodni objawy wirusowe oraz zmiany skórne uległy poprawie.

Przypadek pacjentki (Ruzicka 1981) z pokrzywką naczyńniową i toczniem rumieniowatym układowym wykazał całkowite ustąpienie rozległych zmian pokrzywkowych po dodaniu do leczenia dapsonu. Po jego odstawieniu pokrzywka pojawiła się ponownie w ciągu kilku dni.

Toczeń rumieniowaty układowy

Opisy przypadków Panombualert 2022 wskazują, że zastosowane schematy leczenia skutkują ustąpieniem zmian skórnych u wszystkich pacjentów, a mediana okresu gojenia wyniosła 14 dni.

Rumień guzowaty

Zgodnie z opisem przypadków Choon 2009 terapia skojarzona dapsonu z ryfampicyną, klofazyminą i prednizolonem okazała się skuteczna u 2 pacjentów, jeden pacjent zmarł z powodu sepsy.

Ziarniniak obrączkowaty

W przeglądzie Lukacs 2015 wskazano, że odnalezione dowody potwierdzają skuteczność stosowania dapsonu w leczeniu ziarniniaka obrączkowatego.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Disulone często obserwowanymi działaniami niepożądanymi, zależnymi od dawki leku są hemoliza, niedokrwistość hemolityczna i methemoglobinemia.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań dotyczących ocenianej technologii dla części wnioskowanych wskazań, tj.: piodermia zgorzelinowa, alergiczne zapalenie naczyń, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych, owrzodzenia kończyny dolnej.

Pozostałe ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania:

- większość włączonych badań jest badaniami o niższej wiarygodności (opisy przypadków, badania obserwacyjne);
- odnaleziono nieliczne badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapsonu;
- liczba pacjentów włączonych do badań jest niewielka, niemniej część wskazań należy do chorób rzadkich;
- w przypadku wskazania dotyczącego leukoklastycznego zapalenia naczyń w badaniu pacjentka otrzymywała dapson, przy czym celem badania była ocena prawidłowej diagnostyki choroby a nie ocena wyników skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapsonu.

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 190 380 zł (3 x 63 460 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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 r. w ramach importu docelowego zrefundowano 319 opakowań Disulone dla 142 pacjentów na łączną kwotę ok. 38,1 tys. zł.

Szacunkowa cena jednostkowa za opakowanie Disulone, 100 tabletek wynosi 130,84 zł.

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. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

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.

W analizie wpływu na budżet na podstawie danych MZ przyjęto:

- średnią liczbę opakowań Disulone przypadającą na pacjenta na rok²:
 - 7 opakowań we wskazaniu: choroba Sneddon-Wilkinsona;
 - 4 opakowania we wskazaniu toczeń rumieniowaty układowy;
 - 2,4 opakowania we wskazaniu: choroba Duhringa;
 - 2 opakowania we wskazaniach: linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych;
 - 1,8 opakowania we wskazaniu: pęcherzyca;
 - 1 opakowanie dla pozostałych ocenianych wskazań;
- liczebność populacji:

² średnia liczba opakowań zakłada wykorzystanie tej samej ilości preparatu przez każdego pacjenta, w rzeczywistości zaś dawkowanie zależy od przebiegu choroby, wieku i stanu zdrowia pacjenta i indywidualnej podatności na lek oraz stopnia ciężkości zakażenia;

- 116 pacjentów z chorobą Dühringa;
- 5 pacjentów z liniową IgA dermatozą pęcherzową;
- 5 pacjentów z pęcherzycą;
- 3 pacjentów z pemfigoidem;
- 2 pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z IgA;
- po 1 pacjencie dla pozostałych ocenianych wskazań.

Uwzględniając powyższe dane roczny koszt terapii całej populacji chorych wynosi:

- 36 425,30 zł dla 116 pacjentów z chorobą Dühringa;
- 1 308,40 zł dla 5 pacjentów z liniową IgA dermatozą pęcherzową;
- 1 177,55 zł dla 5 pacjentów z pęcherzycą;
- 915,87 zł dla 1 pacjenta z chorobą Sneddon-Wilkinsona;
- 523,35 zł dla 1 pacjenta z toczniem rumieniowatym układowym;
- 392,52 zł dla 3 pacjentów z pemfigoidem;
- 261,68 zł dla 2 pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z IgA;
- 261,68 zł dla 1 pacjenta z zapaleniem drobnych naczyń krwionośnych;
- 130,84 zł dla pojedynczego pacjenta z pozostałymi ocenianymi wskazaniami³.

Szacowane wydatki płatnika na leczenie całej ocenianej populacji wyniosą ok. 42,5 tys. zł.

Ograniczenia

Dawkowanie ocenianego produktu ustalane jest indywidualnie dla każdego pacjenta, uwzględniając stan pacjenta, stopień ciężkości zakażenia oraz wiek, w związku z czym przedstawione oszacowania należy traktować z ostrożnością. Dodatkowo brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do 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

W ramach aktualizacji względem rekomendacji 45/2021 odnaleziono 14 dokumentów (EADV 2021 (pemfigoid), 2022 (pemfigoid) i 2024 (linijna IgA dermataza pęcherzowa), Castel 2021 (pemfigoid),

³ dla nowych wskazań, tj. guzkowe zapalenie naczyń, leukoklastyczne zapalenia naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń przyjęto koszt terapii w oparciu o jedno opakowanie, co stanowi kwotę 130,84 zł.

ACR/VFG 2021 (guzkowe zapalenie naczyń), JDA 2016 (owrzodzenia kończyny dolnej niesklasyfikowane gdzie indziej) i 2022 (piodermia zgorzelinowa), BAD 2021 (pokrzywka, toczeń rumieniowaty układowy), ADA/ AADV/ CSD 2021 (toczeń rumieniowaty układowy), EULAR 2023 (toczeń rumieniowaty układowy), BSR 2019 (toczeń rumieniowaty układowy), BSD 2020 (owrzodzenia kończyny dolnej niesklasyfikowane gdzie indziej), AAFP 2006 (ziarniniak obrączkowy), NICE 2020 (owrzodzenia kończyny dolnej niesklasyfikowane gdzie indziej)).

Choroba Duhringa

Wytyczne BSD 2019 zalecają stosowanie dapsonu w leczeniu opryszczkowego zapalenia skóry.

Pemfigoid

Dapson jest zalecany w adiuwantowej konwencjonalnej terapii immunosupresyjnej/immunomodulującej pemfigoidu, jako schemat drugiego wyboru w leczeniu łagodnego lub umiarkowanego pemfigoidu oraz u pacjentów z pemfigoidem zależnym od kortykosteroidów w złym stanie ogólnym i/lub u tych z przeciwwskazaniami do leków immunosupresyjnych (EADV 2022). U pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych dapson może prowadzić do kontroli choroby w łagodnym/umiarkowanym nasileniu choroby, choć działania niepożądane są dość powszechne i konieczne jest potwierdzenie statusu G6PD przed rozpoczęciem leczenia dapsonem. Dapson można również rozważyć jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią pemfigoidu błon śluzowych (EADV 2021). Wytyczne Castel 2021 zalecają dapson w skojarzeniu z doustnymi kortykosteroidami jako terapię kolejnego wyboru, wskazując, że warto również dapson rozważyć u pacjentów z pemfigoidem błon śluzowych.

Linijna IgA dermatoza pęcherzowa

Wytyczne EADV 2024 dotyczące diagnostyki i leczenia linijnej IgA dermatozy pęcherzowej wskazują na możliwość stosowania dapsonu w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami jako leczenie pierwszego wyboru.

Pęcherzyca

Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania dapsonu w skojarzeniu z kortykosteroidami.

Piodermia zgorzelinowa

Odnalezione wytyczne JDA 2022 w leczeniu piodermii zgorzelinowej zalecają stosowanie dapsonu.

Guzkowe zapalenie naczyń

Wytyczne ACR/VFG 2021 w ciężkiej postaci guzowego zapalenia naczyń (PAN) zalecają rozpoczęcie leczenia cyklofosfamidem i glikokortykosteroidami. U pacjentów z ciężką postacią PAN oporną na leczenie glikokortykosteroidami i nieglikokortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi innymi niż cyklofosfamid, warunkowo zaleca się zamianę nieglikokortykosteroidowego leku immunosupresyjnego na cyklofosfamid. W leczeniu łagodnego PAN zaleca się stosowanie leków immunosupresyjnych i glikokortykosteroidów.

Pokrzywka naczyńniowa

Wytyczne BAD 2021 w leczeniu pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną zalecają stosowanie azatiopryny, dapsonu, doksepiny, hydroksychlorochiny (szczególnie w przypadku pokrzywki występującej w toczniu rumieniowatym układowym), immunoglobulin, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, wąskopasmowego promieniowania ultrafioletowego (UV)B, doustnego takrolimusu, sulfasalazyny, czy kwasu traneksamowy (tylko w przypadku przeważającego obrzęku naczynioruchowego). Natomiast w opóźnionej pokrzywce uciskowej zaleca się dapson lub sulfasalazynę.

Toczeń rumieniowaty układowy

Zalecenia EULAR 2023 wskazują, że leczenie toczenia rumieniowatego układowego powinno obejmować środki miejscowe (glikokortykoidy, inhibitory kalcyneuryny), leki przeciwmalaryczne (hydroksychlorochina, chlorochina) i/lub ogólnoustrojowe glikokortykoidy, w skojarzeniu z anifrolumabem, belimumabem, metotreksatem lub mykofenolanem. W leczeniu drugiego i trzeciego rzutu wymieniono dapson, retinoidy, inhibitor kalcyneuryny, azatioprynę, cyklofosfamid i rytuksymab, najlepiej we współpracy z dermatologami doświadczonymi w leczeniu skórnej postaci SLE

Wytyczne ADA/ AADV/ CSD 2021 zalecają dapson jako leczenie drugiego rzutu w opornych na leczenie skórnych postaciach toczenia rumieniowatego najlepiej w połączeniu z lekami przeciwmalarycznymi i ogólnoustrojowymi kortykosteroidami.

Ziarniniak obrączkowy

Zgodnie z zaleceniami AAFP 2006 wśród opcji leczenia ziarniaka obrączkowego wymienia się stosowanie dapsonu, retinoidów, leków przeciwmalarycznych, takrolimusu i pimekrolimusu.

Owrzodzenia kończyny dolnej niesklasyfikowane gdzie indziej

Wytyczne JDA 2016 dotyczące leczenia owrzodzenia skóry związanego z chorobą tkanki łącznej/zapaleniem naczyń krwionośnych wskazują, że dapson jest zalecany w leczeniu owrzodzeń skóry związanych z zapaleniem naczyń, szczególnie w przypadkach, gdy inne terapie są nieskuteczne. Wytyczne podkreślają, że konieczne jest regularne monitorowanie poziomu methemoglobiny oraz funkcji wątroby i nerek podczas terapii dapsonem z uwagi na potencjalne skutki uboczne, takie jak anemia hemolityczna, neuropatia obwodowa i reakcje alergiczne. Brytyjskie wytyczne NICE 2020 oraz brazylijskie wytyczne BSD 2020 nie wymieniają dapsonu wśród stosowanych opcji. Wśród zalecanych przez BSD 2020 metod leczenia wymienia się terapię uciskową, leczenie miejscowe i leki systemowe (flawonoidy, pentoksyfilina).

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dla wskazań: choroba Sneddona-Wilkinsona, choroba Haileya-Haileya, rumień guzowaty, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (*capillaritis chronica*), zapalenie naczyń związane z IgA, leukocytostyczne zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.04.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.525.2024.2.KSz), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki 100 mg we wskazaniach objętych zleceniem: choroba Dühringa, choroba Sneddona-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, pęcherzyca, piodermia zgorzelinowa, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyńniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytostyczne zapalenie naczyń, rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (*capillaritis chronica*), ziarniak obrączkowy, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2024 z dnia 23 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Disulone (dapsonum) w wielu wskazaniach.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2024 z dnia 23 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Disulone (dapsonum) w wielu wskazaniach;

2. Raport nr OT.4211.13.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.12.2021) „Disulone (dapsonum) we wskazaniach: choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Hailey-Hailey, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyńniowa, alergiczne zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, rumień guzowaty, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie drobnych naczyń krwionośnych (capillaritis chronical), ziarniniak obrączkowaty, owrzodzenia kończyny dolnej (niesklasyfikowane gdzie indziej)”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia opracowania: 18 września 2024 r.