



Rekomendacja nr 159/2014

z dnia 23 czerwca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Disulone (*Dapsonum*) tabletki a 100 mg, we wskazaniu: aftoza przewlekłe nawracająca

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (*Dapsonum*), tabletki a 100 mg, we wskazaniu: aftoza przewlekłe nawracająca.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione badania, przeprowadzone na niewielkich populacjach wskazują na potencjalną skuteczność dapsonu w leczeniu aftozy przewlekłe nawracającej, jednakże działania niepożądane występowały w ponad 50% przypadków, zaś w badaniu Mimura 2009 terapia została przerwana z tego powodu u 66% uczestników badania. Brak jest natomiast badań wysokiej jakości na licznej populacji potwierdzającej efektywność dapsonu w leczeniu aftozy przewlekłe nawracającej.

Odnaleziona rekomendacja kliniczna dotycząca wnioskowanego wskazanie nie wymienia dapsonu jako jednej z opcji terapeutycznych. Również w opinii ekspertów klinicznych dapson nie jest zalecaną interwencją w aftozie przewlekłe nawracającej.

W związku z powyższym, Prezes uważa finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Disulone (*Dapsonum*) we wnioskowanym wskazaniu za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (*Dapsonum*) tabletki a 100 mg, we wskazaniu: aftoza przewlekłe nawracająca.

Produkt leczniczy Disulone nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.



Problem zdrowotny

Afty nawracające, nazywane również aftowym zapaleniem jamy ustnej (RAS – ang. *Recurrent aphthous stomatitis*; RAU – ang. *Recurrent aphthous ulcers*), są rodzajem przewlekłego, zapalnego schorzenia jamy ustnej. Przebieg tej choroby polega na pojawianiu się w błonie śluzowej jamy ustnej bolesnych nadżerek lub owrzodzeń, otoczonych charakterystycznym rumieniowym rąbkiem. Wykwity te zlokalizowane są najczęściej na ruchomej, nierogowaczącej błonie śluzowej, rzadko zajmują również podniebienie i dziąsła. Gojenie aft zachodzi samoistnie. W obrazie klinicznym wyróżnia się trzy typy aft: małe, duże i opryszczkopodobne.

Częstość występowania choroby różni się zależnie od źródła danych. Według różnych autorów schorzenie dotyczy od 3 do 25% populacji. Większość źródeł wskazuje, że RAS częściej występuje u kobiet, a najrzadziej u dzieci. Częstość występowania wykwitów jest osobniczo zmienna. Przeprowadzona przez Klinikę Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej UM w Poznaniu analiza kart ambulatoryjnych z lat 1997-2006 wykazała występowanie RAS u 7,6% ogółu badanych (pacjenci w wieku od 10 do 79 lat), z czego 66% pacjentów stanowiły kobiety. Ponadto wykazano, że aftoza przewlekła nawracająca częściej występuje u osób niepalących, niż palących (co związane jest z wysuszeniem i rogowaceniem śluzówki jamy ustnej u palaczy). Podobna analiza przeprowadzona w latach 1992-1999 we wrocławskiej Akademii Medycznej wykazała częstość występowania RAS wynoszącą 10,6%.

Podstawą zdiagnozowania aftozy przewlekłej nawracającej jest wywiad, obserwacja objawów i histopatologia. Podstawową technologią medyczną stosowaną w przypadku występowania RAS jest badanie morfologii krwi obwodowej wraz z rozmazem, pod kątem określenia w surowicy poziomów glukozy, żelaza i witaminy B12. Istotne jest usunięcie miejscowych czynników urazowych potencjalnie przyczyniających się do powstawania aft, oraz zmiana diety na łagodną. Leczenie farmakologiczne polega przede wszystkim na miejscowym leczeniu objawowym za pomocą leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, również preparatów steroidowych. Czasem do terapii włącza się leki immunostymulujące ogólnoustrojowe takie jak cymatydyna, albo preparaty zawierające olej z wątroby rekina. Stosuje się także zabiegi takie jak miejscowe leczenie laserem biostymulującym i fototerapię. Do rekomendowanych w Polsce metod zalicza się usunięcie czynników urazowych, łagodna dieta, morfologia krwi, miejscowe leczenie objawowe i immunostymulacyjne ogólnoustrojowe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dapson jest pochodną sulfonową aktywną wobec szerokiego spektrum bakterii. Mechanizm działania jest prawdopodobnie podobny do sulfonamidów, który polega na hamowaniu syntezy kwasu foliowego. Jest to działanie uznawane za bakteriostatyczne wobec *Mycobacterium leprae*, chociaż może również mieć niską aktywność bakteriobójczą. Jest również aktywny wobec *Plasmodium* i *Pneumocystis carinii*. Podobnie jak w przypadku sulfonamidów, aktywność przeciwbakteryjna jest hamowana przez kwas p-aminobenzoowy.

Dapson jest obecnie zarejestrowany we wskazaniach:

- W ramach schematu wielolekowego w leczeniu wszystkich form trądu.
- Leczenie opryszczkowego zapalenie skóry i innych dermatoz.
- Profilaktyka malarii w kombinacji z pirymetaminą.
- Profilaktyka zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis carinii* u pacjentów z niedoborem odporności, w szczególności u pacjentów z AIDS

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych jako substancje wykorzystywane w aftozie przewlekłej oraz występujące na wymieniają: klobetazol, triamcynolon, flixonase, azathioprinum.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania odnoszące się do zastosowania dapsonu w omawianym wskazaniu.

W badaniu Lynde 2009 14 pacjentów otrzymywała jednocześnie kolchicynę i dapson. Z pośród nich, terapia dziesięciorga pacjentów (72%) zakończyła się sukcesem u 8 zanotowano co najmniej 75% poprawę, a u 2 kompletne wyleczenie. Pięcioro pacjentów otrzymywało dapson w monoterapii ze względu na działania niepożądane w terapii kolchicyną (2 osoby) oraz jej nietolerancję w przewodzie pokarmowym (3 osoby). Spośród tych pacjentów, u 4 (80%) zanotowano sukces terapeutyczny.

Wyniki badania Sharquie 2008 wskazują, że w 6 tygodniu terapii siarczan cynku był nieznacznie bardziej efektywny niż dapson w redukcji wartości OCMI i owrzodzeń. W większość etapów terapii zanotowano znaczącą różnicę na korzyść dapsonu w odpowiedzi na leczenie w porównaniu do placebo.

W badaniu Mimura 2009 terapię dapsonem ukończyło łącznie 9 pacjentów. Odpowiedź na leczenie oceniono jako doskonałą u 5 pacjentów, u 3 jako umiarkowaną, a u 1 pacjenta nie odnotowano odpowiedzi. Pomimo dobrych wyników, dapson musiał być wycofany u 6 pacjentów (66%) ze względu na działania niepożądane.

Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: hemoliza, anemia hemolityczna, methemoglobinemia.

W badaniu Lynde 2009 u 11 na 19 pacjentów stosujących dapson odnotowano działania niepożądane, u 3 konieczne było przerwanie terapii. Najczęstszym działaniem niepożądanym była anemia hemolityczna (37%, 7 na 19 pacjentów), która spowodowała przerwanie terapii u dwóch symptomatycznych chorych. U jednego pacjenta wystąpiła wtórna hiperbilirubinemia po niedokrwistości hemolitycznej. Oprócz tego zarejestrowano przemijającą leukopenię, parestezje twarzy i bezobjawowe zapalenie skóry. Ze względu na to, że terapia dapsonem jest związana z występowaniem obwodowej choroby neuropatycznej to terapię przerwano u pacjentów z parestezją.

W badaniu Mimura 2009, w którym dapson zastosowano u 9 pacjentów (przez okres od 1 do 6 miesięcy, średnio 4,2 miesiąca) u 3 pacjentów wystąpiły ciężkie działania niepożądane (hemoliza, żółtaczką i spadek poziomu hemoglobiny), u 3 pacjentów umiarkowane (zawroty głowy, zmęczenie, biegunka, senność oraz bóle głowy), a u 3 nie zaobserwowano działań niepożądanych.

W badaniu Coleman 1993 wśród hematologicznych działań niepożądanych wywołanych dapsonem wystąpiły: hemoliza i methemoglobinemia (która występuje do pewnego stopnia u wszystkich pacjentów leczonych dapsonem). Działania te mogą wywoływać: ospałość, ból głowy, sinice, duszności, tachykardie, nudności, a w ekstremalnych przypadkach nawet śmierć. Hemoliza może zagrażać życiu u pacjentów z niedoborem G6PD. W większości przypadków wystąpienia agranulocytozy, rozwija się ona w ciągu pierwszych 8-12 tygodniach terapii. Autor publikacji wskazuje, że agranulocytoza wywołana przez dapson charakteryzuje się wyższą śmiertelnością w porównaniu do wywołanej przez inne substancje.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według danych przekazanych przez Ministra Zdrowia w latach 2012-2013 5 pacjentów wnioskowało o sprowadzenie produktu leczniczego Disulone (dapsonum) (2 osoby w 2012 r. i 3 osoby w 2013 r.).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację kliniczne dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w aftozie. Wnioskowana substancja nie została w niej wymieniona.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych Disulone we wnioskowanych wskazaniach.

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji Disulone w innych krajach we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.05.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-18/AL/13), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (*Dapsonum*) tabletki a 100 mg, we wskazaniu: aftoza przewlekłe nawracająca, na podstawie art. 31e z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), i w związku z art. 39 ust 3. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 195/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach: aftoza przewlekłe nawracająca.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach: aftoza przewlekłe nawracająca
2. Disulone (Dapsonum) tabletki a 100mg, we wskazaniu: aftoza przewlekła nawracająca. Raport skrócony ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Raport Nr: AOTM-BP-431-16/2014.