



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 73/2013 z dnia 20 maja 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pletal (cilostazol), tabletki á 100 mg, we wskazaniach: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych, tętniaki

Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Pletal (cilostazol), tabletki á 100 mg nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzanego z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, we wskazaniu: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych.

Uzasadnienie

Cilostazol jest wprawdzie, w porównaniu z placebo, lekiem skutecznie przedłużającym dystans chromania przestankowego spowodowanego miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych, ale jego przewaga nad dostępną w Polsce, tańszą pentoksyfilingą nie została jednoznacznie potwierdzona. Zastrzeżenia budzi także niejednorodność wyników prób klinicznych i niekorzystny profil bezpieczeństwa stosowania leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLD-460-18536-3/AL/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach Rekomendacji Prezesa dla świadczenia opieki zdrowotnej „Pletal (cilostazol), we wskazaniach: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych i tętniaki” w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14).

W trakcie prac analitycznych ustalono, iż przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Pletal. Analizując problem zdrowotny ustalono, iż wskazania: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, należą do chorób, których obecność może być przyczyną wystąpienia niedokrwienia kończyn i w efekcie chromania przystankowego. W związku z powyższym założono, iż oceniana technologia ma na celu leczenie objawów chromania przystankowego w przebiegu wskazań umieszczonych w zleceniu Ministra Zdrowia. Podejście takie uzasadnia także opinia eksperta klinicznego, który podpisywał wnioski na import docelowy we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ.

Produkt leczniczy Pletal (Cilostazol) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych. Nie oceniano także innych leków stosowanych we wskazaniu chromanie przestankowe.



Problem zdrowotny

Chromanie przestankowe jest specyficznym objawem upośledzenia przepływu tętniczego w kończynach dolnych i jest definiowane jako ból występujący z dość stałą regularnością po wykonaniu określonej pracy mięśniowej, tj. przejściu określonego dystansu, zmuszający do zatrzymania się i przynajmniej krótkiego odpoczynku. Bólowi towarzyszyć mogą kurcze mięśni, uczucie zdrętwienia czy zesztywnienia. Dolegliwości spowodowane są wielokierunkowymi zaburzeniami wynikającymi ze zmniejszenia napływu utlenowanej krwi do tkanek. Przy nasilającym się deficycie tlenowym zmiany stają się tak zaawansowane, że kończyna jest zagrożona martwicą.

Chromanie przestankowe powodują zmiany zwężające tętnice, które w ogromnej większości przypadków są spowodowane miażdżycą; inne przyczyny to: zakrzepowo-zarostowe zapalenie tętnic (choroba Buergera), koarktacja wrodzona i nabyta, choroba Takayasu, przebyty uraz lub uszkodzenie popromienne, zatory obwodowe, usidlenie tętnicy podkolanowej, ucisk przez torbiel podkolanową, tętniak tętnicy podkolanowej (z wtórną zatorowością obwodową), fibrodysplazja (tętnicy biodrowej zewnętrznej), pseudoxanthoma elasticum, przetwiała tętnica kulszowa (z zakrzepem), zespół biodrowy u rowerzystów, pierwotne nowotwory naczyń.

Miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych (PAOD), jest stosunkowo częstą chorobą naczyń, chociaż uważa się, że dokładna częstość jej występowania jest niedoszacowana, ponieważ rozpoznanie zwykle ustala się w objawowym okresie, czyli w zaawansowanym stadium choroby. Na podstawie chromania częstość PAOD szacuje się od 0,6% w wieku 30-34 lat, ok. 6% w wieku 60 lat do prawie 8% po 70 roku życia. U większości chorych blaszki aterosclerotyczne obecne są także w tętnicach innych obszarów naczyniowych, stąd PAOD często współistnieje z chorobą niedokrwienną serca (30% chorych), zwężeniem tętnicy szyjnej powikłanym np. udarem mózgowym lub też bezobjawowym (10%) czy tętniakiem aorty brzusznej (8%).

Zgodnie z wynikami szkockiego badania (*Edinburgh Artery Study*) około 20 % pacjentów między 55 a 75 r.ż. posiada zmiany typowe dla PAD (choroba tętnic obwodowych). Prawdopodobny, przewidywany odsetek pacjentów, u których może wystąpić chromanie przestankowe szacuje się na około 4,5%. W grupie młodszych pacjentów chromanie przestankowe jest częściej spotykane u mężczyzn niż u kobiet, jednakże w późniejszym wieku prawdopodobieństwo wystąpienia chromania w obu grupach jest zbliżone.

Leczenie objawów chromania przestankowego ma na celu wydłużenie maksymalnego dystansu chromania, jak i wydłużenie dystansu bezbólowego. W tym celu wdraża się całkowite zaniechanie palenia papierosów, rygorystyczną kontrolę ciśnienia tętniczego i dyslipidemii, dążenie do normalizacji wagi ciała. U chorych ze współistniejącą cukrzycą istotne jest uzyskanie dobrego wyrównania metabolicznego. Podstawowym elementem terapii jest rehabilitacja ruchowa, polegająca na systematycznych ćwiczeniach, które powinny trwać co najmniej 30-45 minut, a sesje należy powtarzać przynajmniej 3 razy w tygodniu, przez 12 tygodni. W przypadku nieskuteczności ćwiczeń pod nadzorem można rozważyć stosowanie leków wazoaktywnych lub przeciwplatekcyjnych: pentoksyfiliny, naftydrofurylu, cilostazolu, buflomedilu i in. Ostatecznym rozwiązaniem są zabiegi chirurgiczne: angioplastyka i pomostowanie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cilostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy III, wykazującym właściwości naczyniorozszerzające i przeciwplatekowe. Został zarejestrowany w 2000 roku w Wielkiej Brytanii, we wskazaniu: w celu wydłużenia bezbolesnego a także maksymalnego dystansu chromania u pacjentów z chromaniem przestankowym, u których nie obserwuje się bólu spoczynkowego i u których nie występuje martwica tkanek (Fontaine II).

Cilostazol jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być 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 (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego

leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

W 2012-2013 r., Minister Zdrowia wydał łącznie 32 zgody na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Pletal, tabletki a 100 mg, głównie z Niemiec i USA. Cena sprowadzanego leku wynosi ok. 526,41 PLN netto za opakowanie 98 tabl. i 267,61 PLN netto za opakowanie 56 tabl. Większość opakowań została zrefundowana, na łączną szacunkową wartość ok. 28,5 tys. PLN netto.

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, podstawą leczenia objawów chromania przestankowego w przebiegu choroby tętnic obwodowych jest program nadzorowanych ćwiczeń. W przypadku braku oczekiwanych efektów i w celu uniknięcia lub opóźnienia interwencji chirurgicznej, można zastosować farmakoterapię poprawiającą ukrwienie w kończynach. Najczęściej wymienianymi w wytycznych lekami, są cilostazol i naftidrofuryl, przy czym NICE rekomenduje tylko naftidrofuryl, ACCF/AHA oraz ACCP – tylko cilostazol, a pozostałe wytyczne – obydwie leki. Pentoksyfilina jest zalecana tylko przez ACCF/AHA w II linii leczenia; pozostałe wytyczne nie rekomendują jej stosowania. Pozostałe opcje terapeutyczne: cinnarizine, VEGF, rFGF-2, propionyl- L-karnityna, L-arginina, prostaglandyny, polyconasol, sulodexide, terapia immunomodulująca, terapia uciskowa, buflomedil, izowolemiczna hemodilucja, chelacja, ginkgo biloba, witamina E, zgodnie z wytycznymi nie mają dostatecznego umocowania w dowodach naukowych.

Jako obecną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu objawów chromania przestankowego eksperci kliniczni wskazują modyfikację stylu życia, kontrolowany wysiłek fizyczny oraz farmakoterapię, w tym lekami (przeciwplatekowymi) i leczenie zabiegowe. Cilostazol może zastępować dostępną w Polsce pentoksyfilinę; nie zastąpi zaś pozostałych elementów leczenia chorych z chromaniem przestankowym.

Naftidrofuryl jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i według informacji uzyskanych w MZ, nie jest sprowadzany z zagranicy w trybie importu docelowego. Na rynku polskim dopuszczonych do obrotu jest szereg preparatów generycznych zawierających pentoksyfilinę (w tym oryginalny Trental, Sanofi Aventis), z których co najmniej kilka jest realnie dostępnych. Pentoksyfilina nie jest refundowana ze środków publicznych w ramach wykazów leków refundowanych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność cilostazolu w terapii chromania przestankowego opisano w 6 przeglądach systematycznych. W większości przypadków dowody naukowe dot. cilostazolu pochodzą z badań RCT porównujących ww. technologie lekową z placebo. Odnaleziono także badania odnoszące się do innych technologii stosowanych w terapii chromania przestankowego tj. pentoksyfiliny i naftidrofurylu. Metaanaliza wyników badań oraz wykonane porównania pośrednie wskazują, iż:

- w zakresie wydłużania MWD oraz PFWD cilostazol jest skuteczną opcją terapeutyczną w porównaniu do placebo wydłużając dystans bez objawów chromania;
- stosowanie cilostazolu łącznie z aktywnością fizyczną (rehabilitacja) istotnie statystycznie wydłuża MWD (ang. *maximal walking distance*) w porównaniu do samej aktywności fizycznej;
- terapia cilostazolem poprawia jakość życia pacjentów z PAD w zakresie wydłużenia dystansu bez chromania a także szybkości chodu;
- korzyść terapeutyczną z podania cilostazolu odnoszą chorzy wymagający leczenia, niezależnie od wieku, płci, palenia tytoniu, przyjmowanych leków oraz chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienie, zastoinowa niewydolność serca, przebytego zawału serca);
- cilostazol stanowi opcję terapeutyczną mniej efektywną w porównaniu do naftidrofurylu (wnioski na podstawie parametru MWD).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono danych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania baz bibliograficznych i referencji odnaleziono 4 analizy ekonomiczne w 5 publikacjach (Meng 2013 w dwóch publikacjach, a Ratcliff 2005 w formie abstraktu konferencyjnego), dotyczące farmakologicznego leczenia objawowego w chromaniu przestankowym, z czego 3 przeprowadzono z perspektywy brytyjskiego płatnika publicznego, jedna zaś dotyczyła warunków hiszpańskich. Tylko w analizie Meng 2013 oszacowano inkrementalny koszt na QALY dla opcji terapeutycznych w dożywotnim horyzoncie czasowym. W pozostałych analizach przyjęto za horyzont okres obserwacji z badań klinicznych, tj. 24 tygodnie. Ponadto dwie z analiz: Brosa 2011 (Hiszpania) i Guset 2005 (Wlk. Brytania) nie szacowały ICUR, a jedynie zmiany w maksymalnym dystansie chromania względem zmiany kosztów, w przypadku zastępowania się opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy Meng 2013 sugerują, iż naftydrofuryl jest najbardziej opłacalną opcją leczenia objawów chromania przestankowego; cilostazol wraz z pentoksyfiliną określono jako terapie zdominowane: mniej skuteczne i droższe. W analizach Brosa 2011 i Guest 2005 natomiast, cilostazol okazał się najbardziej skuteczną terapią, choć droższą niż naftydrofuryl.

Nie odnaleziono oszacowań w warunkach polskich. Wydaje się jednak, iż częściowo wyniki analizy Meng 2013 można względnie przenieść na warunki polskie. Wprawdzie na rynku polskim nie jest dostępny naftydrofuryl, a pentoksyfiliina nie jest finansowana ze środków publicznych, jednak przyjąwszy perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta, można przypuszczać, iż zastąpienie taniej dla polskich pacjentów pentoksyfiliiny (ok. 40-80 PLN/mc) niewiele skuteczniejszym i kilkukrotnie droższym cilostazolem (ok. 260 PLN/mc) nie będzie opłacalne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie dotyczy.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia objawowego chromania przestankowego, oprócz NICE 2012, zalecają stosowanie cilostazolu. Zwraca się uwagę na potrzebę ewaluacji skuteczności terapii po ok. 3 miesiącach i dyskontynuacji, jeśli nie obserwuje się poprawy w objawach. Cilostazolu nie można ponadto stosować u pacjentów z objawami niewydolności serca.

Prescrire podsumowuje ocenę leku jako: „*too little efficacy, too many risks*”; ograniczona poprawa w objawach nie uzasadnia narażania pacjenta na ryzyko arytmii lub nawet zgonu. Poza tym ryzyko interakcji z innymi lekami komplikuje leczenie pacjenta z chromaniem przestankowym. Zaleca się pozostawienie pacjenta na standardowym leczeniu: rzucenie palenia, regularne ćwiczenia i terapia przeciwplatekowa.

Odnaleziono 6 dokumentów zagranicznych instytucji HTA (NICE, Wlk. Brytania, 2011; PBAC, Australia, 2009/2010; SBU, Szwecja, 2010; SMC, Szkocja, 2004/2005; HAS, Francja, 2008; ICS/CANM, Hiszpania, 2009/2010), dotyczących oceny stosowania cilostazolu w chromaniu przestankowym. Tylko HAS wydał rekomendację pozytywną. Pozostałe agencje podważały skuteczność kliniczną w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi i bezpieczeństwo cilostazolu. Krytykowano jakość dowodów naukowych, heterogenicznych względem siebie i dających niespójne wyniki. Podkreślano także wyższy koszt terapii w porównaniu z innymi dostępnymi lekami.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Brak danych.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[REDACTED]

[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-DS-431-05-2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „Pletal (cilostazol), tabletki á 100 mg, we wskazaniach: miażdżyca, choroba niedrewna tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych, tętniaki” Warszawa, maj 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.