



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Furosemidum
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-51/2015

Data ukończenia: 6 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	9
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	9
3.2. Podsumowanie	9
4. Źródła.....	11
5. Załączniki.....	12
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	12
5.2. Strategie wyszukiwania publikacji	12

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-51/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej furosemidum we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym - profilaktyka i leczenie wspomagające.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania furosemidu w profilaktyce i leczeniu wspomagającym objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym - w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych najważniejszych instytucji i towarzystw naukowych. W przypadku wszystkich baz danych przeszukiwanych zastosowano datę odciążenia: 07.01.2016 r. (data wyszukiwania wytycznych w ramach raportu AOTMiT-OT-434-51/2015)

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie
 - PUO – Polska Unia Onkologii (<http://www.puo.pl/>);
 - PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<http://ptok.pl>),
- zagraniczne:
 - NICE – National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/Type>),
 - Prescrire International (www.english.prescrire.org),
 - NGC – National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov),
 - AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>),
 - NCCN – National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org/professionals/>),
 - EFNA – European Federation of Neurological Associations (<http://efna.net/>),
 - AANS – American Association of Neurological Surgeons (<http://www.aans.org/>),
 - ACR – American College of Radiology (<http://www.acr.org/>).
 - ESMO - European Society For Medical Oncology (<https://www.esmo.org/Guidelines/Neuro-Oncology>)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego zidentyfikowano 6 nowych wytycznych praktyki klinicznej (opublikowanych po 07.01.2016 r.).

Według dostępnej literatury pogładowej **nieinwazyjne objawowe leczenie przerzutów do mózgu** w pierwszej kolejności obejmuje działanie przeciwobrzękowe i przeciwdrgawkowe [Wolny-Rokicka 2011]. Furosemid należy do grupy diuretyków pętlowych stosowanych w celu zmniejszenia ciśnienia tętniczego i obrzęków, m.in. na skutek chorób układu krążenia, nerek i wątroby [ChPL furosemid]. Do przeglądu interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej włączono wszystkie dokumenty odnoszące się do postępowania w przypadku pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. W opisie odnalezionych publikacji zwrócono szczególną uwagę na zalecenia dotyczące farmakoterapii i leczenia obrzęku mózgu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE, 2018 (UK)	<p><u>Postępowanie w przypadku potwierdzonych przerzutów do mózgu</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rozważyć systemową terapię przeciwnowotworową u pacjentów z przerzutami do OUN, którzy mogą skutecznie odpowiadać na leczenie, na przykład chorzy z guzami zarodkowymi lub drobnokomórkowym rakiem płuc. 2) Rozważyć maksymalną miejscową terapię chirurgiczną, radiochirurgię stereotaktyczną lub radioterapię stereotaktyczną u pacjentów z pojedynczym przerzutem do mózgu. 3) Nie proponować radioterapii całego mózgu u pacjentów z pojedynczym przerzutem do mózgu leczonych chirurgicznie, radiochirurgią stereotaktyczną lub radioterapią stereotaktyczną. 4) Rozważyć adjuwantową radiochirurgię/radioterapię w obrębie wnęk chirurgicznych u pacjentów z 1-3 przerzutami poddanymi resekcji. 5) Rozważyć stereotaktyczną radiochirurgię/radioterapię u pacjentów z wieloma przerzutami, którzy mają kontrolowane lub kontrolowalne choroby pozaczaszkowe i wskaźnik sprawności Karnofskiego równy 70 lub więcej. Należy wziąć pod uwagę liczbę i całkowitą objętość przerzutów. 6) Nie proponować radioterapii całego mózgu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i przerzutami do mózgu nienadającymi się do zabiegu chirurgicznego lub radiochirurgii/radioterapii stereotaktycznej i mają wskaźnik sprawności Karnofskiego poniżej 70.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>7) W przypadku pacjentów z wieloma przerzutami, którzy nie mieli radiochirurgii/radioterapii stereotaktycznej lub chirurgii, wspólnie zdecydować czy zastosować radioterapię całego mózgu po uprzedniej konsultacji z pacjentem lub/i opiekunem na temat potencjalnych korzyści i ryzyka.</p> <p>8) Nie proponować memantyny w skojarzeniu z radioterapią całego mózgu u pacjentów z wieloma przerzutami do mózgu, chyba że w ramach badania klinicznego.</p> <p>9) Nie proponować jednoczesnej terapii systemowej w celu wspomagania efektywności radioterapii całego mózgu u pacjentów z wieloma przerzutami do mózgu, chyba że w ramach badania klinicznego.</p> <p>10) Odpowiednia opieka medyczna i socjalna nad pacjentem.</p> <p>11) Neurorehabilitacja</p> <p>Rekomendacja nie wymienia furosemidu.</p>
<p>NCCN 2018* (USA)</p>	<p><u>Leczenie nowotworów OUN</u></p> <p>1) Opieka paliatywna</p> <p>2) Radioterapia</p> <p>3) Chirurgia</p> <p>4) Radiochirurgia</p> <p>5) Terapia systemowa u pacjentów z przerzutami do mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci nowozdiagnozowani (w przypadku pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu zasadne jest zastosowanie wymienionych poniżej terapii systemowych zamiast radioterapii całego mózgu (WBRT) lub radiochirurgii (SRS): <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapia skojarzona z zastosowaniem inhibitora BRAF/MEK (szpiczak): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wemurafenib / kobimetynib (2B) ▪ Dabrafenib / trametynib (2A) ○ Ipilimumab z niwolumabem (szpiczak) (2A) ○ Pembrolizumab (szpiczak lub niedrobnokomórkowy rak płuc) (2A) ○ Alektynib (niedrobnokomórkowy rak płuc, dodatni pod względem rearanżacji genu ALK) (2A) • Choroba nawrotowa (należy stosować substancje aktywne wobec guza pierwotnego) <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie schematami stosowanymi w przypadku guza pierwotnego (2A) ○ Karmustyna (2A) ○ Temozolomid stosowany zgodnie z harmonogramem w schemacie 5/28 (2A) ○ Wysoka dawka metotreksatu (rak piersi, białaczka) (2A) ○ Kapecytabina + lapatynib, cisplatyna, etopozyd (rak piersi) (2A) ○ Kapecytabina + neratynib (rak piersi) (2A) ○ Paklitaksel + neratyn b (rak piersi) (2B) ○ Topotekan (drobnokomórkowy rak piersi) (2A) ○ Ipilimumab (szpiczak) (2A) ○ Ipilimumab + nowilumab (szpiczak) (2A) ○ Pembrolizumab (szpiczak lub niedrobnokomórkowy rak płuc) (2A) ○ Terapia skojarzona z inh bitorem BRAF/MEK (szpiczak) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wemurafenib/kobimetynib (2A) ▪ Dabrafenib/trametynib (2A) ○ Cerytynib, alektynib, brygatynib (ALK-dodatni niedrobnokomórkowy rak płuc) (2A) ○ Erlotynib, afatynib, gefitynib (niedrobnokomórkowy rak płuc z mutacją uwrażliwiającą na EGFR) (2A) ○ Osimertynib niedrobnokomórkowy rak płuc z mutacją w genie kodującym EGFR T790M) (2A) ○ Krycotyn b (niedrobnokomórkowy rak płuc z mutacją rearanżacji genu ALK lub ROS1) (2A) <p>Terapie systemowe u pacjentów z przerzutami do rdzenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosować schematy leczenia właściwe dla danego miejsca wystąpienia choroby nowotworowej. (2A) • Kortykosteroidy pozostają terapią stosowaną rutynowo u pacjentów z kompresją rdzenia. <p>Rekomendacja nie wymienia furosemidu. Autorzy wytycznych wskazują jedynie, że kortykosteroidy są rutynowo stosowane m.in. w celu zmniejszenia obrzęku mózgu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESE 2018** (Europa)	<p><u>Złośliwy, przerzutowy rak przysadki:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rekomendowane zastosowanie monoterapii temozolomidem w ramach pierwszej linii leczenia. (++) 2) Pierwsza ocena leczenia zalecana jest po trzech cyklach. Jeśli wystąpi progresja udokumentowana radiologicznie leczenie temozolomidem powinno być przerwane (++) 3) Rekomendowane jest stosowanie standardowych schematów dawkowania: 150-200 mg/m² przez 5 kolejnych dni na każde 28 dni (+000). 4) Zaleca się monitorowanie parametrów hematologicznych, czynności wątroby i ostrożną obserwację kliniczną w kierunku potencjalnych zdarzeń niepożądanych. (+++0) 5) W przypadku pacjentów z gwałtownym wzrostem guza, u których maksymalne dawki radioterapii nie zostały osiągnięte, zaleca się łączenie temozolomidu z radioterapią (+000) 6) Ocena statusu MGMT za pomocą immunohistochemii (++) 7) W przypadku pacjentów odpowiadających na pierwszą linię temozolomidu (ocena po 3 cyklach), sugeruje się kontynuację leczenia przez co najmniej 6 miesięcy z rozważeniem wydłużenia czasu terapii o ile obserwowane są korzyści wynikające z terapii. (+000) 8) W przypadku pacjentów z gwałtowną progresją guza w trakcie leczenia temozolomidem sugeruje się próbę leczenia z inną terapią systemową cytotoksyczną. Z uwagi na szeroki wachlarz dostępnych chemioterapeutyków autorzy rekomendacji nie sugerują konkretnej interwencji (+000) 9) W przypadku pacjentów z nawrotem po odpowiedzi na terapię temozolomidem sugeruje się drugą próbę z zastosowaniem trzech cykli temozolomidu (+000) 10) W przypadku pacjentów z izolowanymi przerzutami sugeruje się rozważenie lokalno-regionalnych terapii, niezależnie od decyzji związanych z koniecznością podjęcia terapii systemowej. (+000) <p>Rekomendacja nie wymienia furosemidu.</p>
NICE, 2017 (UK)	<p><u>Leczenie bolesnych przerzutów do rdzenia kręgowego i prewencja MSCC (Metastatic Spinal Cord Compression – przerzutowy ucisk na rdzeń kręgowy):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Konwencjonalne leczenie przeciwbólowe (w tym: NLPZ, leki nieopiodowe oraz opiodowe). Należy rozważyć skierowanie do specjalisty od opieki nad bólem, w tym procedury inwazyjne oraz interwencje neurochirurgiczne u pacjentów z bólem trudnym do zniesienia z powodu przerzutów do rdzenia kręgowego. 2) Bisfosfoniary powinny być proponowane tylko pacjentom z przerzutami do rdzenia chorującym na szpiczaka lub raka piersi w celu redukcji bólu i ryzyka złamania kręgow. W przypadku pacjentów z przerzutami do rdzenia kręgowego chorujących na raka prostaty w celu redukcji bólu bisfosfoniary proponuje się tylko w sytuacji, gdy konwencjonalne leczenie bólu zawodzi. Bisfosfoniary nie powinny być stosowane do leczenia bólu rdzenia kręgowego u pacjentów z zajęciem kręgosłupa na skutek nowotworu innego niż szpiczak, rak piersi lub prostaty (jeśli konwencjonalne leczenie bólu jest nieskuteczne) lub z intencją zapobiegania MSCC, z wyjątkiem randomizowanych badań klinicznych z próbą kontrolną. 3) Degarelix jest rekomendowany jako opcja w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka prostaty u pacjentów z przerzutami do rdzenia kręgowego, tylko w sytuacji, gdy delegowany może uzyskać lek po obniżonej cenie co najmniej na poziomie ceny tego leku dostępnej w ramach NHS w lipcu 2016 r. 4) Denosumab jest rekomendowany jako opcja w zapobieganiu zdarzeń związanych z układem szkieletowym (np. złamania patologiczne) u dorosłych z przerzutami do kości pochodzącymi od raka piersi i guzów litych innych niż rak prostaty, jeśli bisfosfoniary byłyby przepisane i producent przekaże denosumab po obniżonej cenie, zgodnej z PAS. Lek ten nie jest zalecany w celu zapobiegania zdarzeniom związanym z układem szkieletowym u dorosłych z przerzutami do kości pochodzącymi od raka prostaty. Dorośli z przerzutami do kości pochodzącymi od guzów litych aktualnie otrzymujący denosumab w celu zapobiegania zdarzeń związanych z układem szkieletowym, który nie jest rekomendowany z uwagi na powyższe kryteria powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, aż lekarz prowadzący uzna za właściwe przerwanie leczenia 5) Radioterapia 6) Stabilizacja lub zewnętrzne wsparcie rdzenia kręgowego 7) Wertebroplastyka lub kyfoplastyka <p><u>Leczenie MCCS</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Utrzymanie funkcji krążeniowych i oddechowych (podskórna tromboprofilaktyczna heparyna drobnocząsteczkowa w połączeniu z tromboprofilaktyką mechaniczną) 2) Postępowanie w zakresie trzymania moczu i stolca 3) Postępowanie w zakresie odleżyn 4) Mobilizacja 5) Kortykosteroidy (deksametazon) – o ile nieprzeciwwskazane (w tym istotne podejrzenie białaczki) należy zaproponować wszystkim pacjentom z MSCC dawkę wysycającą co najmniej 16 mg deksametazonu po diagnozie tak szybko jak jest to możliwe, po uprzednim krótkim cyklu terapii 16 mg deksametazonu dziennie (w trakcie planowania leczenia). Terapię deksametazonem w tej dawce należy kontynuować podczas oczekiwania na zabieg chirurgiczny lub radioterapię MSCC. Po zabiegu lub rozpoczęciu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>radioterapii dawka powinna być stopniowo zredukowana przez 5-7 dni, a następnie leczenie wstrzymane. Jeśli funkcje neurologiczne pogarszają się w każdym momencie dawka powinna być tymczasowo zwiększona. Należy monitorować poziom glukozy we krwi u wszystkich pacjentów otrzymujących kortykosteroidy.</p> <p>6) Radioterapia 7) Chirurgia 8) Rehabilitacja</p> <p>Rekomendacja nie wymienia furosemidu.</p>
<p>EANO-ESMO 2017 (Europa)**</p>	<p><u>Leczenie pacjentów z przerzutami lepto- oponowymi</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Systemowa farmakoterapia oparta na pierwotnym guzie i poprzednim leczeniu powinna być rozważona dla większości pacjentów z typem B/C [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a]. 2) Farmakoterapia podawana do płynu mózgowo-rdzeniowego powinna być rozważona dla większości pacjentów z typem IA [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a] – o ile jest to wykonalne, to preferowane jest podanie dokomorowe niż dołędźwiowe [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a] – metotreksat, cytarabina, liposomalna cytarabina, tioTEPA <ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty z raka piersi – kapacytabina, metotreksat, cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, winorelbina, gemcytabina, trastuzumab (guzy HER2-dodatnie), lapatynib + kapacytabina • Przerzuty z raka płuc – terapie skojarzone na bazie platyny (pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina), bewacyzumab + klasyczna chemioterapia (niedrobnokomórkowy rak płuc); pacjenci z mutacją EGFR: gefitynib, erlotynib, afatynib, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, osymertyn b; pacjenci z rearanżacją genu ALK: kryzotyn b, certynib, alektynib, loratyn b, brygatynib. • Przerzuty ze szpiczaka: temozolomid, dekarbazyna, fotemustyna, ipilimumab, anty-PD-1; pacjenci z mutacją BRAF: wemurafenib, dabrafen b, inhibitory MEK (trametynib, selumetynib, pimarsertyb), kombinacje inhibitorów BRAF i MEK. 3) Radioterapia fokalna powinna być rozważona w ograniczonych, wysoce objawowych zmianach patologicznych [EANO: IV, n.a.; ESMO: V, n.a.] 4) WBRT może być rozważone w przypadku rozległych guzkowatych lub objawowych liniowych przerzutów lepto- oponowych [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a] <p>Rekomendacja nie wymienia furosemidu. Autorzy wytycznych odnoszą się jedynie do podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego jako jednego z objawów przerzutu lepto- oponowego. Podwyższone ciśnienie spowodowane jest zaburzeniami w przepływie płynu rdzeniowo-kręgowego (CSF) i może być gwałtownie obniżone poprzez drenaż CSF.</p>
<p>EANO 2017 (Europa)#</p>	<p><u>Leczenie przerzutów do mózgu z guzów litych</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Chirurgia 2) Radiochirurgia stereotaktyczna 3) WBRT 4) Frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna 5) Chemioterapia i terapie celowane: <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia konwencjonalna może stanowić leczenie wstępne u pacjentów z przerzutami do mózgu z guzów wrażliwych na chemioterapię, takich jak płaskonabłonkowy rak płuc, rak piersi, w szczególności, jeśli jest małych rozmiarów lub/i bezobjawowy. (good practice point) • Aktualnie nie ma zarejestrowanych terapii celowanych w leczeniu przerzutów do mózgu z guzów litych (good practice point) • Pacjenci z przerzutami do mózgu z niedrobnokomórkowego raka płuc z mutacją EGFR lub rearanżacją genu ALK mogą odnieść korzyść z zastosowania określonych inhibitorów kinazy tyrozynowej (Poziom C) • Ciągła blokada HER2 powinna być proponowana pacjentom z przerzutami do OUN w przypadku HER2-dodatniego raka piersi (good practice point) • Pacjenci z przerzutami do mózgu z HER2-dodatniego mogą odnieść korzyść z zastosowania lapatynibu, w monoterapii lub w skojarzeniu z kapacytabiną (poziom C) • Pacjenci ze szpiczakiem i przerzutami do mózgu mogą odnieść korzyść z terapii celowanych zarówno ipilimumabu, jak i inhibitorów BRAF (poziom C) • Pacjenci z rakiem nerek i przerzutami do mózgu mogą odnieść korzyść ze stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej, w szczególności sunitynibu (good practice point) • Podczas gdy stereotaktyczna radiochirurgia lub WBRT pozostają leczeniem z wyboru w przypadku terapii wstępnej, to u wybranej grupy pacjentów z bezobjawowymi i niewielkimi przerzutami

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>do mózgu terapie celowane mogą być uzasadnioną opcją w leczeniu początkowym (good practice point)</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ostateczności, kiedy jest to możliwe pacjenci w guzami litymi i przerzutami do mózgu powinni być zachęceni do uczestnictwa w badaniach klinicznych z terapiami celowanymi (good practice point) • Pauza w leczeniu innowacyjnymi terapiami systemowymi podczas radioterapii mózgu powinna być rozważona w celu minimalizacji ryzyka nieoczekiwanej toksyczności (good practice point) <p>6. Leczenie podtrzymujące (deksametazon u pacjentów objawowych, bewacyzumab może być rozważony w przypadku objawowej radionekrozy)</p> <p>Rekomendacja nie wymienia furosemidu. Autorzy dokumentu odnoszą się do obrzęku mózgu tylko w kontekście ryzyka radiochirurgii stereotaktycznej – wskazują jedynie, że obrzęk mózgu może być kontrolowany lekami steroidowymi.</p>

WBRT – Whole Brain Radiotherapy, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, ESE – European Society of Endocrinology, MSCC - Metastatic Spinal Cord Compression, MGMT – O(6-)-methylguanine methyltransferase; EANO – European Association of Neuro-Oncology; ESMO – European Society for Medical Oncology; thioTEPA – thiotriethylenephosphoramidate; PAS – Patient Access Scheme.

*kategorie rekomendacji wg NCCN: <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx> [data dostępu: 04.12.2018 r.]

**jakość dowodów wg EFS: (+000) – bardzo niska, (++) - niska, (+++) - umiarkowana, (++++) – silna.

***poziom dowodów i stopień rekomendacji przedstawiono w tabeli nr 4 w następującej publikacji: <https://www.esmo.org/Guidelines/Neuro-Oncology/EANO-ESMO-Leptomeningeal-Metastasis-Clinical-Practice-Guidelines> [data dostępu: 04.12.2018 r.]

#poziom rekomendacji wg. EANO przedstawiono w tabeli nr 1 w następującej publikacji: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620494/> [data dostępu: 04.12.2018 r.]

Zidentyfikowane w ramach niniejszego wyszukiwania rekomendacje kliniczne **nie odnoszą się zarówno do samego furosemidu, jak i ogólnie do diuretyków**. Niektóre odnalezione wytyczne zawierają informację na temat obrzęku mózgu i/lub podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego u pacjentów z przerzutami do mózgu lub w wyniku powikłań po interwencji chirurgicznej. Rekomendacje NCCN 2018 oraz EANO 2017 wskazują, że **w celu zmniejszenia obrzęku mózgu rutynowo stosowane są leki steroidowe**. Literatura pogładowa również wskazuje, że stosowanie leków przeciwobrzękowych u pacjentów z przerzutami jest interwencją rutynową (Wolny-Rokicka 2016). Najbardziej popularne są glikokortykosteroidy. Kolejną grupą leków stosowanych w celu redukcji obrzęku mózgu są diuretyki osmotyczne, tj. mannitol i glicerol, jak również diuretyki pętlowe – furosemid (Wolny-Rokicka 2016). Według Esquenazi 2017, postępowanie kliniczne mające na celu obniżenie ciśnienia śródczaszkowego w przypadku pacjentów z obrzękiem i guzem mózgu obejmuje osmoterapię (w tym mannitol i hipertoniczny roztwór soli), leki steroidowe oraz interwencje chirurgiczne. Autorzy jednak nie odnoszą się do diuretyków pętlowych, do których należy furosemid.

W poprzednim raporcie (AOTMiT-OT-434-51/2015) również nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania furosemidu w rozpatrywanym wskazaniu.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Aktualizacja danych

Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w bazie Medline (dostęp przez PubMed) 22. listopada 2018 r. oraz w bazach Embase (via Ovid) i Cochrane w dniu 29.11.2018 r. Na potrzeby niniejszego opracowania korzystano ze strategii wyszukiwania zaprojektowanej przez analityków Agencji. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji, interwencji oraz rodzajów badań, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem profilaktyki lub leczenia wspomagającego, ocenianych punktów końcowych oraz komparatorów. Wykorzystana strategia wyszukiwania znajduje się w załączniku 5.2. *Strategie wyszukiwania publikacji.*

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu na podstawie schematu PICOS.

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	furosemid	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Komparator	nie ograniczono	-
Punkty końcowe	nie ograniczono	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, badania z grupą kontrolną	przeglądy niesystematyczne, opis przypadku.
Inne	publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia (m. in. abstrakty)

Przegląd wyników wyszukiwania na etapie selekcji publikacji przeprowadziło niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu. Po weryfikacji tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów **nie włączono żadnej publikacji** – wykluczenie publikacji miało miejsce z powodu niewłaściwej populacji, interwencji i/lub typu badań.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Nie dotyczy - brak badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Nie dotyczy - brak badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie dotyczy - brak badań spełniających kryteria włączenia do analizy

3.2. Podsumowanie

Niniejsze opracowanie aktualizacyjne podtrzymuje wnioskowanie na podstawie raportu nr AOTM-OT-434-51/2015, ponieważ nie odnaleziono żadnych nowych przeglądów systematycznych, badań klinicznych z grupą kontrolną oraz rekomendacji klinicznych, które odnosiłyby się do skuteczności, bezpieczeństwa i zasadności stosowania w praktyce klinicznej ocenianej technologii. Z dostępnej literatury poglądowej i odnalezionych rekomendacji klinicznych wynika jednak, że przeciwobrzękowe leczenie farmakologiczne stanowi rutynę w postępowaniu z przerzutami do mózgu i w tym celu najpowszechniej stosowane są leki steroidowe. Niektóre źródła wskazują, że oprócz leków steroidowych stosowane są również diuretyki osmotyczne oraz diuretyki pętlowe, w tym właśnie furosemid. Potwierdzają to przedstawione w raporcie nr AOTM-OT-434-51/2015 opinie polskich klinicystów, którzy jednoznacznie wskazali na zasadność finansowania furosemidu w przypadku występowania podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego w przebiegu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Zdaniem Konsultanta Krajowego ds. neurologii (patrz raport nr AOTM-OT-434-51/2015), furosemid

od lat jest stosowany przez neurologów i neurochirurgów w leczeniu objawów obrzęku mózgu, który bardzo często towarzyszy zmianom przerzutowym.

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- EANO 2017** Rekomendacje kliniczne European Association of Neuro-Oncology, *Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)*, 2017: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620494/> [data dostępu: 05.11.2018 r.]
- EANO-ESMO 2017** Rekomendacje kliniczne European Association of Neuro-Oncology i European Society for Medical Oncology, *EANO-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours*, 2017: https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_4/iv84/3958155 [data dostępu: 05.11.2018 r.]
- ESE 2018** Rekomendacje kliniczne European Society of Endocrinology, *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Management of Aggressive Pituitary Tumours and Carcinomas*, 2018: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/1/EJE-17-0796.xml> [data dostępu: 05.11.2018 r.]
- NCCN 2018** Rekomendacje kliniczne National Comprehensive Cancer Network, *Central Nervous System Cancer, Version 1*, 2018: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf [data dostępu: 05.11.2018 r.]
- NICE 2017** Rekomendacje kliniczne National Institute for Health and Care Excellence, *Metastatic spinal cord compression overview*, 2017: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/metastatic-spinal-cord-compression> [data dostępu: 05.11.2018 r.]
- NICE 2018** Rekomendacje kliniczne National Institute for Health and Care Excellence, *Brain tumours (primary) and brain metastases in adults*, 2018: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99> [data dostępu: 05.11.2018 r.]

Pozostałe publikacje

- AOTM-OT-434-51/2015** *Furosemidum w wybranych wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: AOTMiT-OT-434-51/2015
- ChPL furosemid** Charakterystyka produktu leczniczego Furosemidum Polfarmex
- Esquenazi 2017** Esquenazi, Joshua, Victor P. Lo, and Kiwon Lee. "Critical care management of cerebral edema in brain tumors." *Journal of intensive care medicine* 32.1 (2017): 15-24. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0885066615619618?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed [data dostępu: 05.11.2018 r.]
- Wolny-Rokicka 2016** Wolny-Rokicka. "Noninvasive Methods for Treatment of Brain Metastases", *Austin Oncology* 1.3 (2016): 1-3

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
37.0, Leki moczopędne - pętlowe								
Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990223794	2,46	2,58	3,61	3,60	ryczałt	3,21
Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg	30 szt.	5909990135028	2,45	2,57	3,60	3,60	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 22.11.2018 r.)

numer	zapytanie	liczba
#1	Nervous System [Mesh]	1773488
#2	nerv* [Title/Abstract]	665662
#3	system* [Title/Abstract]	3308568
#4	#2 AND #3	315402
#5	#1 OR #4	1923847
#6	metasta* [Title/Abstract]	453706
#7	"Neoplasm Metastasis" [Mesh] OR "Lymphatic Metastasis" [Mesh]	189637
#8	#6 OR #7	523793
#9	#5 AND #8	1411
#10	furosemid* [Title/Abstract]	11434
#11	Furosemide [Mesh]	11609
#12	#10 OR #11	16178
#13	#9 AND #12	2

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 29.11.2018 r.)

numer	zapytanie	liczba
#1	nervous system/	22390
#2	nerv*.ab. or nerv*.ti.	657371
#3	system*.ab. or system*.ti.	3601391
#4	2 and 3	324896
#5	1 or 4	334379
#6	metasta*.ab. or metasta*.ti.	592029

#7	metastasis/	230418
#8	furosemid*.ab. or furosemid*.ti.	11567
#9	furosemide/	39600
#10	6 or 7	635258
#11	8 or 9	40932
#12	5 and 10 and 11	5

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.11.2018 r.)

numer	zapytanie	liczba
#1	MeSH descriptor: [Nervous System] explode all trees	20186
#2	(nerv*):ti,ab,kw	41371
#3	(system*):ti,ab,kw	158559
#4	#2 and #3	20243
#5	#1 or #4	36222
#6	(metasta*):ti,ab,kw	27892
#7	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4578
#8	MeSH descriptor: [Lymphatic Metastasis] explode all trees	1794
#9	#6 or #7 or #8	28003
#10	#5 and #9	471
#11	(furosemid*):ti,ab,kw	2298
#12	MeSH descriptor: [Furosemide] explode all trees	1080
#13	#11 or #12	2298
#14	#10 and #13	0