



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 141/2021 z dnia 4 października 2021 roku

w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną
ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną ciclosporinum we wskazaniach pozarejestacyjnych:

- *choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL,*
- *anemia aplastyczna u dzieci do 18 r. ż.,*
- *nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.,*
- *zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 r. ż.*

Uzasadnienie

Odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie retrospektywne - badanie Ozdemir 2020, dotyczące populacji dziecięcej z zespołem Alporta, w którym wykazano, że leczenie cyklosporyną nie wpływa na czas progresji do przewlekłej choroby nerek. W raporcie AOTM-OT-4321-23/2018 nie odnaleziono badań, w których oceniano skuteczność cyklosporyny w zespole Alporta, ale przytoczono informacje z polskiej publikacji (Moczulska 2017b), w której podano informację o możliwości zastosowania tej technologii lekowej, jednak ze zwróceniem uwagi na możliwe działania niepożądane. Cyklosporyna jest stosowana w Polsce przez nefrologów dziecięcych w przypadku zespołu Alporta z dużym białkomoczem, ze względu na nieswoiste zmniejszanie ciśnienia filtracyjnego i wpływ na podocyty

Odnaleziono stanowisko Alport Syndrome Research Collaborative (ASRC) z 2020 r., dotyczące dzieci, młodzieży i młodych dorosłych oraz wytyczne z Hiszpanii z 2021 r., które powołują się na stanowisko ASRC, ale nie odnoszą się bezpośrednio do zastosowania cyklosporyny. Według ASRC 2020, pacjenci, u których zdiagnozowano ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z wariantami patogennymi w genach COL4A3-5 nie powinni otrzymywać leczenia immunosupresyjnego, w tym inhibitorów kalcyneuryny. W wytycznych odnalezionych w poprzednim raporcie OT.4321.23.2018



nie odniesiono się do zastosowania cyklosporyny ani inhibitorów kalcyneuryny w tej jednostce chorobowej.

W przypadku anemii aplastycznej u dzieci do 18 roku życia odnaleziono 2 badania retrospektywne, w których podawano globulinę antytymocytową i cyklosporynę jako leczenie pierwszego rzutu. Wyniki odnalezionych badań wskazują, że główne wnioski względem poprzedniego raportu OT.4321.23.2018 nie uległy zmianie, potwierdzono skuteczność cyklosporyny stosowanej w ocenianym wskazaniu.

Anemia aplastyczna u dzieci do 18 r.ż - nie odnaleziono polskich zaleceń. Odnaleziono 4 wytyczne: zalecenia Eastern Mediterranean Blood and Marrow Transplantation (EMBMT) --Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (SAAWP of EBMT) z 2021r., dotyczące postępowania w anemii aplastycznej w krajach o ograniczonych zasobach, wytyczne EBMT Handbook z 2019 r., dotyczące leczenia ciężkiej anemii aplastycznej, wytyczne British Society for Haematology (BSH) z lat 2017-2018 r. oraz zalecenia niemieckie z 2019 r. Według EMBMT 2021, EBMT Handbook 2019 oraz BSH 2017-2018 cyklosporyna może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z końską globuliną antytymocytową w populacji młodszych pacjentów, jako leczenie pierwszego rzutu, przy braku możliwości zastosowania przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Zalecenia niemieckie z kolei wskazują cyklosporynę jako jedną z opcji leczenia w anemii aplastycznej. W poprzednim raporcie OT.4321.23.2018 odnaleziono jedynie polskie zalecenia Praktyka hematologiczna 2016, dedykowane populacji osób dorosłych, które są spójne z wytycznymi przedstawionymi powyżej.

Nie odnaleziono badań oceniających leczenie cyklosporyną w populacji pediatrycznej z nieswoistym zapaleniem jelit, opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w poprzednim raporcie. W raporcie AOTM-OT-4321-23/2018 do przeglądu systematycznego włączono jedno wieloośrodkowe badanie Ordas 2017, obejmujące pacjentów z opornym na steroidy ostrym, ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, leczonych infliksymabem, cyklosporyną A lub z zastosowaniem terapii sekwencyjnej (cyklosporyna A-infliksymab lub infliksymab - cyklosporyna A). Stwierdzono, że leczenie CsA charakteryzowało się rzadszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz porównywalną skutecznością do infliksymabu.

Odnaleziono 2 wytyczne polskie: stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG) i Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Gastroenterologii z 2020 r., dotyczące postępowania z pacjentem z nieswoistą chorobą zapalną jelit w dobie pandemii COVID-19 oraz poradnik Polskiego Towarzystwa Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita (PTWONZJ) dla młodzieży i rodziców dzieci chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) z 2020 r. W wytycznych PTG nie określono, czy zalecenia dotyczą także dzieci. Wytyczne nie wymieniają cyklosporyny,

podano jedynie informację, że pacjenci z grupy średniego ryzyka przyjmują inhibitory kalcyneuryny. Z kolei zalecenia PTWONZI 2020 wskazują, że cyklosporyna ze względu na liczne objawy niepożądane jest stosowana jako lek ostatniej szansy, ratujący przed kolektomią, u osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, opornych na inne leki i nie powinna być podawana w leczeniu przewlekłym. Działa ona korzystnie nawet w ciężkich zaostrzeniach i pozwala u ok. 70% pacjentów uniknąć zabiegu chirurgicznego. Niestety, działanie cyklosporyny jest krótkotrwałe i po odstawieniu leku objawy choroby często szybko nawracają. Przy jej stosowaniu konieczne jest także śledzenie stężenia leku we krwi, co nie jest dostępne we wszystkich ośrodkach. Przeciwwskazaniem do zastosowania cyklosporyny jest leczenie tiopurynami.

Odnaleziono także 3 wytyczne zagranicznych instytucji: World Society of Emergency Surgery i American Association for the Surgery of Trauma (WSES-AAST) z 2021 r., National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2019 r. oraz European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) z 2020 r. Według ECCO 2020 oraz NICE 2019, u pacjentów z ciężkim czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami, zalecanym leczeniem ratunkowym jest m.in. cyklosporyna (z tym, że wytyczne NICE odnoszą się do postaci dożylniej). Według zaleceń WSES-AAST 2021, dotyczących ogólnie nieswoistych chorób zapalnych jelit, u pacjentów nieodpowiadających na leczenie kortykosteroidami oraz stabilnych hemodynamicznie zalecanym leczeniem ratunkowym jest infliksymab w połączeniu z tiopuryną lub cyklosporyną. W przypadku pacjentów z ChLC, w zaleceniach ECCO 2020 oraz NICE 2019 nie odniesiono się do możliwości zastosowania cyklosporyny. Odnalezione zalecenia, dotyczące pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są spójne z wytycznymi odnalezionymi w poprzednim raporcie OT.4321.23.2018. Według wytycznych ECCO 2016a inhibitory kalcyneuryny mają ograniczoną wartość w leczeniu ChLC, a postaci doustne CsA nie mogą być rekomendowane w leczeniu odpornej na sterydy lub sterydozależnej ChLC. Wytyczne ECCO 2016b, dotyczące sytuacji szczególnych w przebiegu ChLC, wskazują, że stosowanie CsA zarezerwowane jest dla przypadków występowania ropni opornych na leczenie steroidami, z tym, że jest to CsA w postaci dożylniej. O stosowaniu dożylniej CsA, zmienianej następnie na postać doustną, wspomina się także w opisach serii przypadków leczenia przetoki w przebiegu ChLC

W przypadku populacji pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi, innymi niż określone w ChPL, odnaleziono 3 publikacje (2 przeglądy systematyczne Barba 2019 i Hannon 2021 oraz metaanalizę sieciową Lee 2021). Dotyczyły one pacjentów z idiopatycznym zapaleniem mięśni (Barba 2019), pęcherzycą popoliczną i pęcherzycą liściastą (Lee 2021) i ze skórnyim toczniem rumieniowatym (Hannon 2021). U pacjentów leczonych cyklosporyną odnotowano znaczącą poprawę czynnościową (Barba 2019), nie odnotowano różnic znamiennych

statystycznie między cyklosporyną i zastosowanym steroidem w ocenie odsetka pacjentów z remisją choroby (Lee 2021) oraz cyklosporyną i azatiopryną / cyklosporyną w połączeniu z dożylnym 6-metyloprednizolonem i doustnym prednizolem vs doustny prednizon, odnośnie odsetka pacjentów u których całkowicie ustąpiły zmiany skórne (Hannon 2021). Wyniki te są spójne z raportem OT.4321.23.2018, według którego (w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych i reumatycznych): stosowanie CsA w leczeniu ww. jednostek chorobowych jest skuteczne, aczkolwiek doniesienia naukowe na ten temat są niskiej jakości i potrzebne jest przeprowadzenie badań RCT w celu potwierdzenia powyższego wniosku. We włączonych do raportu publikacjach podkreśla się również, że CsA należy stosować z ostrożnością, ze względu na jej profil bezpieczeństwa, zwłaszcza nefrotoksyczność.

Względem poprzednich raportów (nr AOTM-RK-434-17/2013, AOTMiT-OT-434-48/2015 oraz OT.4321.23.2018), główne wnioski nie uległy zmianie: cyklosporyna jest lekiem stosowanym od wielu lat i jako lek z grupy immunosupresantów jest podawana szczególnie u chorych z chorobami o podłożu autoimmunologicznym lub schorzeń, w przypadku których podejrzewa się immunizację, jako jeden z czynników etiologicznych, a wyczerpano już inne możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne, chociaż zarejestrowana jest do stosowania tylko w wybranych chorobach autoimmunizacyjnych (w tym głównie reumatoidalne zapalenie stawów). Wydaje się, iż cyklosporyna, mimo braku szerokiej rejestracji w tak ogólnie zdefiniowanym wskazaniu, powinna być dostępna w leczeniu chorych ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym. Często nie jest ona lekiem pierwszego wyboru, lecz stanowi jedną z alternatyw w przypadkach opornych na leczenie lub przy nawrotach choroby (źródło: raport nr AOTM-RK-434-17/2013).

Odnaleziono szereg zaleceń: - wytyczne International Panel of Experts z 2020 r. i European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) z 2021 r., dotyczące leczenia pęcherzycy; - wytyczne European Reference Network on Hepatological Diseases i the International Autoimmune Hepatitis Group (ERN RARE-LIVER / IAIHG) z 2020 r., dot. autoimmunizacyjnych chorób wątroby i dróg żółciowych; - wytyczne EADV z 2021 r., dotyczące terapii pemfigoidu błon śluzowych; - zalecenia European Academy of Neurology / Peripheral Nerve Society (EAN / PNS) z 2021 r. odnośnie do leczenia przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej; - zalecenia European League Against Rheumatism (EULAR) z 2019 r., dot. Zespołu Sjögrena; - wytyczne British Thoracic Society (BTS) z 2020 r., dotyczące sarkoidozy płucnej; - wytyczne EULAR z 2019 r. w łuszczykowym zapaleniu stawów; - zalecenia EULAR /European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association - (ERA-EDTA) z 2019 r., dot. leczenia toczniowego zapalenia nerek; - polskie zalecenia Majdan z 2020 r. (oparte m.in. na wytycznych EULAR 2019) oraz EULAR 2019, dot. zespołu

antyfosfolipidowego; - wytyczne EULAR 2019a i British Society for Rheumatology (BSR) z 2018 r. dla toczenia rumieniowatego układuowego; - wytyczne Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) z 2019 r., dot. zapalenia naczyń związanego z IgA; - polskie zalecenia Czerczak z 2021 r. i ogólnoświatowy konsensus ekspertów z 2021 r., dot. miastonii; - wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r., dotyczące leczenia cukrzycy; - wytyczne BSR z 2021 r. i międzynarodowy konsensus ekspertów z 2020 r., dotyczące twardziny układuowej; - wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2019 r., dot. twardziny ograniczonej. W przypadku autoimmunizacyjnych chorób reumatologicznych (innych niż reumatoidalne zapalenie stawów, które jest wskazaniem zarejestrowanym dla cyklosporyny) spośród odnalezionych wytycznych do cyklosporyny, odniesiono się w wytycznych dotyczących toczenia rumieniowatego układuowego: EULAR 2019a i BSR 2018, które zalecają stosowanie cyklosporyny w terapii podtrzymującej lub jako alternatywę do mykofenolanu mofetylu. Wytyczne EULAR 2019 zalecają także cyklosporynę miejscowo do oka w zespole Sjögrena po nieskutecznym krótkoterminowym leczeniu glikokortykosteroidami. Wytyczne europejskie SHARE 2019 nie zalecają cyklosporyny do rutynowego stosowania u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA. Wytyczne EULAR/ERA–EDTA 2019, dotyczące pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, nie odniosły się bezpośrednio do stosowania cyklosporyny, ale wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów kalcyneuryny w terapii początkowej. PTD 2019 wskazuje na możliwość zastosowania cyklosporyny w terapii twardziny ograniczonej. Z kolei według EULAR 2019 cyklosporyna nie jest zalecana w łuszczykowym zapaleniu stawów. W przypadku pęcherzycy wytyczne International Panel of Experts 2020 nie wymieniają cyklosporyny, natomiast rekomendują stosowanie miejscowo (nie w postaci doustnej) w leczeniu podtrzymującym inhibitorów kalcyneuryny, z kolei według zaleceń EADV 2020 cyklosporyna nie jest zalecana do stosowania. Miejscowo stosowana cyklosporyna może być traktowana jako leczenie adiuwantowe w pemfigoidzie błon śluzowych, w wytycznych nie odniesiono się do postaci doustnej leku (EADV 2021). Zgodnie z zaleceniami EAN / PNS 2021, cyklosporyna jest także zalecana w kolejnej linii leczenia lub jako leczenie dodatkowe/adiuwantowe w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej. Zalecenia polskie Czerczak 2021 wymieniają cyklosporynę także w leczeniu miastonii, jako druga linia leczenia niesteroidowego immunomodulującego, po leczeniu mykofenolanem mofetylu. Pozostałe odnalezione wytyczne nie odnosiły się do cyklosporyny (wytyczne dotyczyły: twardziny układuowej, zespołu antyfosfolipidowego, sarkoidozy płucnej, autoimmunizacyjnych chorób wątroby i dróg żółciowych, cukrzycy typu I).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.10.2021 (Aneks do opracowań nr: OT.4321.23.2018 AOTMiT-OT-434-48/2015) „Cyklosporyna we wskazaniach: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 r. ż., anemia aplastyczna u dzieci do 18 r. ż., nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.”. Data ukończenia: 30 września 2021 r.