



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Furosemid**  
**we wskazaniu:**

innym niż określone w ChPL,  
tj. objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym  
– profilaktyka i leczenie wspomagające

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

Opracowanie nr: OT.4221.19.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.17.2018)

Data ukończenia: 20 października 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe (nie dotyczy).

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna (nie dotyczy).

## Wykaz skrótów

<b>ALK</b>	receptor kinazy tyrozynowej (ang. anaplastic lymphoma kinase), rearanżacje genu ALK związane są z rozwojem m.in. niedrobnokomórkowego raka płuca
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CAB</b>	blokada androgenowa (ang. complete androgen blockade)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EANO</b>	European Association of Neuro-Oncology
<b>EGFR</b>	receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. epidermal growth factor receptor), mutacje genów EGFR są istotnie związane z wieloma nowotworami
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HER2 dodatni</b>	podtyp raka piersi, związany z agresywniejszym wzrostem nowotworu
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób (ang. international classification of diseases)
<b>IMRT</b>	radioterapia modulacją intensywności wiązki (ang. intensity-modulated radiation therapy)
<b>Kod EAN</b>	Europejski Kod Towarowy
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy, centralny układ nerwowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSA</b>	swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antyge)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>ROS1</b>	receptor kinazy tyrozynowo-białkowej (ang. proto-oncogene tyrosine-protein kinase), rearanżacje genu ROS1 związane są z rozwojem m.in. niedrobnokomórkowego raka płuca
<b>RT</b>	radioterapia
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SRS</b>	radiochirurgia stereotaktyczna (ang. stereotactic radiosurgery)
<b>SRT</b>	stereotaktyczna radioterapia (ang. stereotactic radiotherapy)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>WBRT</b>	radioterapia całego mózgu (ang. whole brain radiotherapy)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....</b>	<b>13</b>
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	13
3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej.....	13
3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	14
3.2. Podsumowanie .....	14
<b>4. Źródła.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>16</b>
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	16
5.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	16

## 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 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu Agencji nr: OT.4321.17.2018, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2018 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej furosemid 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

W dniu 14.09.2021 r. przeprowadzono 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 odjęcia: 6.12.2018 r. (data wyszukiwania wytycznych w ramach raportu AOTMiT OT.4321.17.2018). Przeszukane źródła są tożsame ze źródłami przeszukiwanymi w ramach poprzedniego raportu.

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](http://www.english.prescrire.org)),
  - NGC – National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://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 cztery nowe wytyczne praktyki klinicznej (opublikowane po 6.12.2018 r.).

Zgodnie z treścią problemu zdrowotnego, opisanego w ramach opracowania AOTMiT nr OT.4321.17.2018, **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**

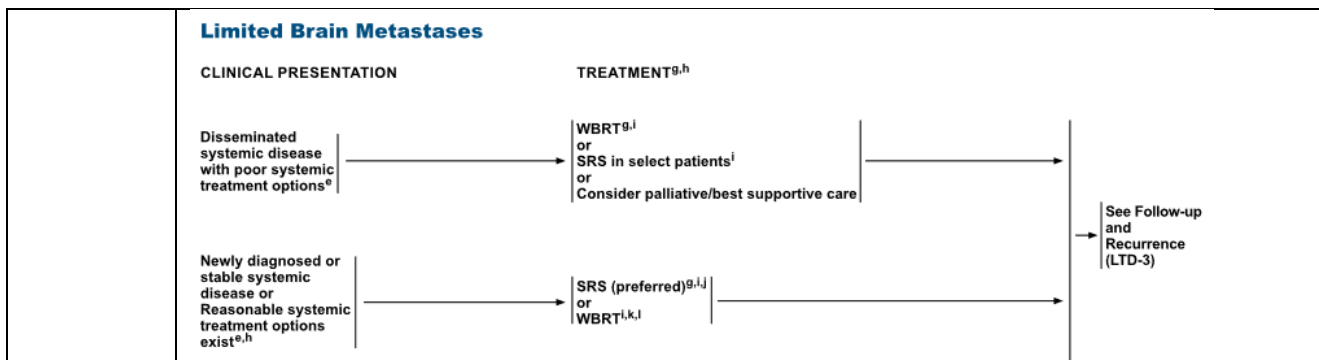
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologiczne 2018 (Polska)</b></p>	<p><u>Polskie rekomendacje w zakresie postępowania w przerzutach do mózgu</u>  <i>Doniesienia z konferencji „Leczenie Przerzutów do Mózgu. Konsensus Neurochirurgiczno-Onkologiczny”</i>  <b>Leczenie przerzutów do mózgu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nowotwór złośliwy zdiagnozowany poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) mogący dawać przerzuty do OUN, a w rezonansie magnetycznym (MRI) widoczne jedno lub wiele ognisk przerzutowych. Wyróżniono 2 zasadnicze przypadki różniące się czasem od diagnozy pierwotnej oraz prawdopodobieństwem przerzutów nowotworu do mózgu: — guz o dużym potencjale przerzutów, ale po 5 latach od diagnozy i po leczeniu choroba jest stabilna — wskazane jest uzyskanie potwierdzenia histopatologicznego zmiany; — guz o małym potencjale przerzutów do mózgu — wskazane jest rozpoczęcie leczenia od zabiegu diagnostycznego. W pozostałych przypadkach możliwe leczenie SRS bez potwierdzania histopatologii.</li> <li>2) Brak stwierdzenia choroby nowotworowej poza OUN, a w MRI widoczne pojedyncze lub wiele ognisk sugerujące przerzuty. Powinny być wykonane następujące badania diagnostyczne: — tomografia komputerowa (CT) klatki piersiowej, tomografia komputerowa (CT) jamy brzusznej, a u kobiet dodatkowo USG lub mammografia piersi; — w ośrodkach dysponujących sprzętem PET (do pozy-tonowej tomografii emisyjnej) możliwe jest wykonanie badania FDG-PET zamiast badań wymienionych wyżej. W przypadku ustalenia choroby nowotworowej na obwodzie należy postępować jak w punkcie 1. Jeżeli te badania diagnostyczne nie przynoszą rozpoznania ogniska pierwotnego, to</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>w przypadku guza: — pojedynczego dającego objawy — wskazana jest operacja; — dającego objawy, położonego w lokalizacji uniemożliwiającej bezpieczną operację — wskazana jest biopsja i SRS; — bezobjawowego — wskazana jest biopsja i SRS. Jeżeli w badaniach diagnostycznych rozpoznano mnogie przerzuty, to w przypadku guzów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dających objawy — wskazana jest operacja ognisk objawowych i SRS pozostałych ognisk;</li> <li>• dających objawy, położonych w lokalizacji uniemożliwiającej bezpieczną operację — wskazana jest biopsja i SRS;</li> <li>• bezobjawowych — wskazana biopsja i SRS.</li> </ul> <p>3) Leczenie promieniowaniem jonizującym zmian ogniskowych w mózgu, które mogą radiologicznie sugerować przerzuty bez jakiegokolwiek rozpoznania histopatologicznego choroby nowotworowej. W tej sytuacji wskazany jest zabieg operacyjny. Jeżeli ze względu na lokalizację guza operacja jest niemożliwa, wskazane jest wykonanie biopsji. Uwaga: Metodą biopsji stereotaktycznej można pobrać materiał na badanie histopatologiczne z każdego obszaru mózgu.</p> <p>4) Przerzuty o średnicy powyżej 3 cm. Metodę SRS należy zastąpić metodą SRT. Warunki kwalifikacji do operacji lub SRT opisano w punkcie 2. Chociaż większość badań randomizowanych dotyczy SRS, to doświadczenia autorów konsensusu oraz badania kliniczne o mniejszej sile dowodowej wskazują, że SRT jest metodą równie skuteczną i bezpieczną. Metoda SRT dopuszczalna jest także w przypadku leczenia mnogich ognisk nowotworowych o średnicy poniżej 3 cm.</p> <p>5) SRS/SRT ściany łoży pooperacyjnej po operacji przerzutu do mózgu.</p> <p>6) Radioterapia całego mózgu. Tę metodę wciąż zaleca się stosować podczas leczenia mnogich przerzutów do mózgu (&gt;10), które nie mogą być leczone SRS/SRT oraz przerzutów i elektywnej radioterapii mózgu w przebiegu raka drobnokomórkowego płuca.</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania diuretyków pętlowych, w tym furosemidu.</b>  <i>Brak informacji o poziomie dowodów czy stopniu rekomendacji</i></p>
<p><b>EANO-ESMO 2021 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia pacjentów z przerzutami do mózgu z guzów łitych</u>  <b>Leczenie przerzutów do mózgu z guza piersi, raka płuca i czerniaka</b></p> <p>1) Operacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć operację, gdy istnieje wątpliwość co do nowotworowego charakteru zmiany w mózgu, gdy nie jest znany guz pierwotny, gdy znany jest więcej niż jeden guz, gdy guz pierwotny w definicji rzadko doprowadzałby do przerzutów do mózgu lub gdy zmienia się profil molekularny w porównaniu z guzem pierwotnym. Może to wszystko wpływać na podejmowanie decyzji klinicznych [EANO: III, C; ESMO: IV, B].</li> <li>• Można rozważyć resekcję chirurgiczną, gdy występują pojedyncze przerzuty do mózgu [EANO: I, A; ESMO: II, A].</li> <li>• Można rozważyć resekcję chirurgiczną, gdy występuje wiele resekcyjnych przerzutów do mózgu [EANO: IV, C; ESMO: V, C].</li> <li>• Zabieg chirurgiczny można rozważyć u pacjentów wymagających steroidów, którzy są kandydatami do zastosowania immunoterapii [EANO: III, n/a; ESMO: IV, B].</li> <li>• Operację należy rozważyć w przypadku wystąpienia ostrych objawów podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego [EANO: III, C; ESMO: IV, B].</li> <li>• Pooperacyjny rezonans magnetyczny należy wykonać w ciągu 48 godzin po zabiegu w celu określenia rozległości resekcji [EANO: IV, C; ESMO: V, C].</li> </ul> <p>2) Radioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SRS zaleca się u pacjentów z ograniczoną liczbą (1-4) przerzutów do mózgu [EANO: I, A; ESMO: I, A].</li> <li>• SRS można rozważyć u pacjentów z większą liczbą przerzutów do mózgu (4-10) z skumulowaną objętością guza mniejszą niż 15 ml [EANO: II, B; ESMO: II, B].</li> <li>• Należy odradzać pooperacyjne WBRT po resekcji neurochirurgicznej lub po SRS [EANO: I, A; ESMO: I, E].</li> <li>• WBRT należy rozważyć w leczeniu wielu przerzutów do mózgu niepodlegających SRS, w zależności od obecności objawów neurologicznych, wielkości, liczby i lokalizacji przerzutów oraz wyboru i dostępności terapii systemowej aktywnej na OUN [EANO: III, B; ESMO: III, B].</li> <li>• Leczenie podtrzymujące z pominięciem WBRT należy rozważyć u pacjentów z wieloma przerzutami niekwalifikującymi się do SRS i złym stanem sprawności [EANO: I, B; ESMO: I, B].</li> </ul> <p>3) Farmakoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U większości pacjentów z przerzutami do mózgu należy rozważyć farmakoterapię ogólnoustrojową opartą na histologicznej i molekularnej charakterystyce guza pierwotnego oraz wcześniejszym leczeniu [EANO: IV, n/a; ESMO: IV, B].</li> <li>• Jeśli to możliwe, przy wyborze terapii celowanej i immunoterapii w sposób specyficzny dla nowotworu należy rozważyć molekularną analizę genetyczną przerzutów w mózgu zamiast guza pierwotnego [EANO: IV, C; ESMO: IV, B].</li> <li>• Należy rozważyć systemowe leczenie bezobjawowych lub skąpoobjawowych przerzutów w mózgu w celu opóźnienia WBRT u chorych na HER2-dodatniego raka piersi w dobrym stanie ogólnym [EANO: III, C; ESMO: III, B].</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na raka piersi HER2-ujemnego z postępującymi przerzutami w mózgu po leczeniu miejscowym można rozważyć standardową chemioterapię, taką jak kapecytabina, erybulina lub karboplatyna i bewacyzumab [EANO: III, C; ESMO: III, B].</li> <li>• Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze skąpoobjawowymi przerzutami do mózgu powinni być leczeni wstępnie immunoterapią lub chemioterapią ogólnoustrojową połączoną z immunoterapią [EANO: II, B; ESMO: III, B].</li> <li>• Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z: rearanżacją EGFR, ALK lub ROS1 i bezobjawowymi lub skąpoobjawowymi przerzutami do mózgu, powinni być leczeni z góry systemową terapią celowaną [EANO: II, B; ESMO: III, B].</li> <li>• Chorzy na drobnokomórkowego raka płuca powinni być leczeni chemioterapią opartą na platynie bez lub immunoterapią [EANO: II, B; ESMO: II, B].</li> <li>• Połączenie ipilimumabu i niwolumabu powinno być preferowaną opcją leczenia pierwszego rzutu nie tylko u pacjentów z BRAF typu dzikiego, ale także u bezobjawowych pacjentów z mutacją BRAF [EANO: II, B; ESMO: II, B].</li> <li>• Pacjenci z wieloma objawowymi BM z mutacją BRAF lub pacjenci wymagający deksametazonu w dawce 4 mg lub większej kwalifikujący się do dalszego leczenia powinni otrzymywać dabrafenib z trametynibem [EANO: IV, B; ESMO: IV, B].</li> </ul> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania furosemidu.</b> Autorzy wytycznych odnoszą się jedynie do podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego – należy stosować najmniejszą dawkę <b>steroidów</b> przez możliwie najkrótszy czas [EANO: IV, n/a; ESMO: IV, B].</p> <p><u>Poziom dowodów EANO:</u></p> <p><i>I: Prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne o odpowiedniej mocy z zaślepioną oceną wyników w populacji reprezentatywnej lub przegląd systematyczny prospektywnych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych z zaślepioną oceną wyników w reprezentatywnej populacji.</i></p> <p><i>II: Prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą w reprezentatywnej populacji z zaślepioną oceną wyników</i></p> <p><i>III: Wszystkie inne kontrolowane badania.</i></p> <p><i>IV: Dowody z niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisów przypadków lub opinii eksperta.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji EANO:</u></p> <p><i>A: (uznane za skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe) wymaga się co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub co najmniej dwóch spójnych, przekonujących badań II stopnia.</i></p> <p><i>B: (prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa) wymaga się co najmniej jednego przekonującego badania klasy II lub przekonujących badań III stopnia.</i></p> <p><i>C: (możliwie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa) wymaga się co najmniej dwóch przekonujących badań klasy III stopnia.</i></p> <p><u>Poziom dowodów ESMO:</u></p> <p><i>I: Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania z niskim potencjałem stronniczości lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i></p> <p><i>II: Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność.</i></p> <p><i>III: Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V: Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji ESMO:</u></p> <p><i>A: Silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane.</i></p> <p><i>B: Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C: Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie.</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane.</i></p> <p><i>E: Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane</i></p>
NCCN 2020 (USA)	<p><u>Wytyczne leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego</u></p> <p>Wszystkie poniższe zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.</p> <p><b>Leczenie ograniczonych zmian przerzutowych w mózgu</b></p>

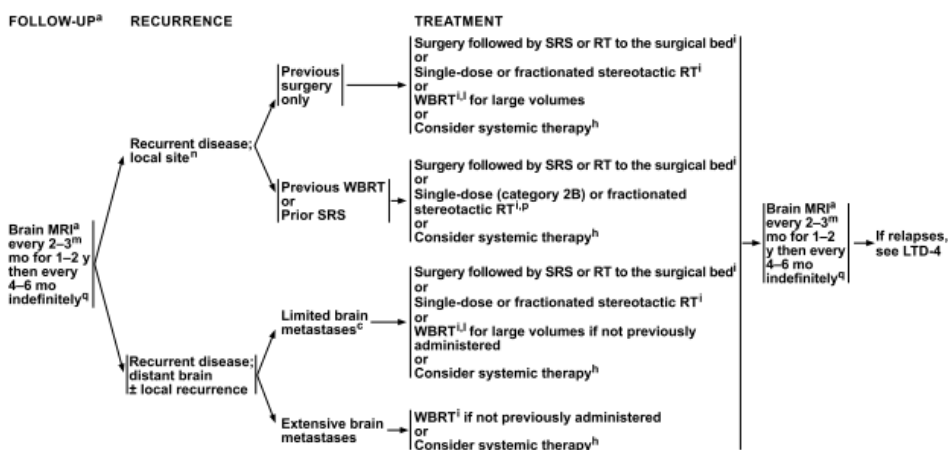




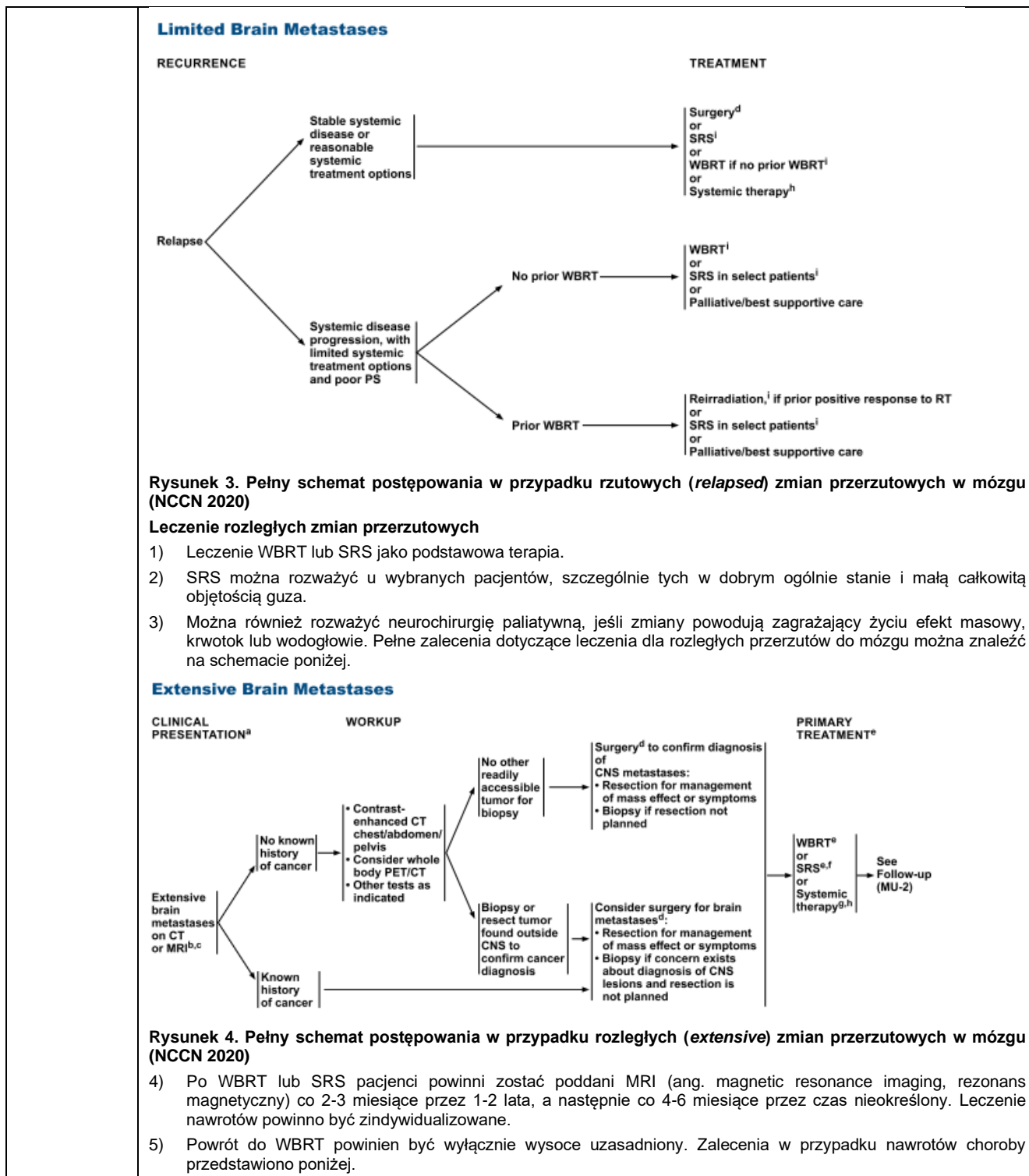
**Rysunek 1. Schemat postępowania w przypadku ograniczonych zmian przerzutowych w mózgu (NCCN 2020)**

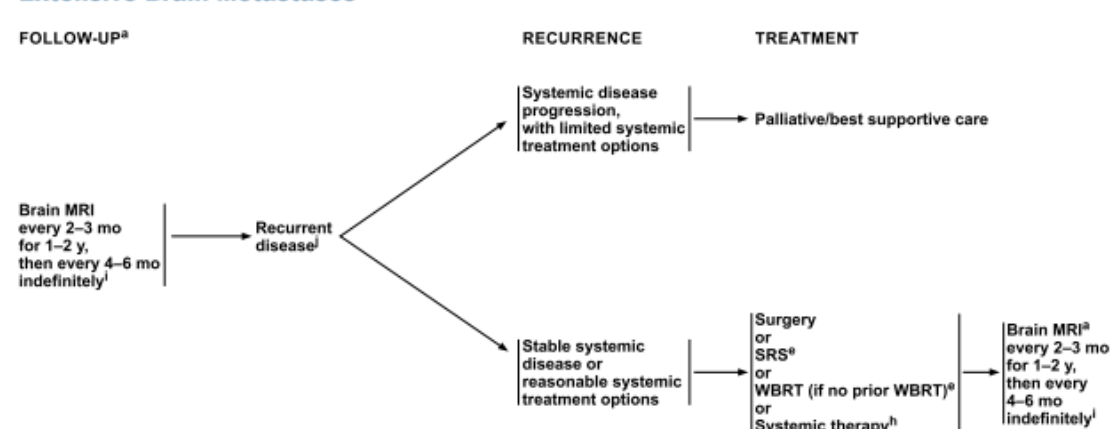
- 1) W wybranych przypadkach można rozważyć resekcję chirurgiczną.
- 2) U pacjentów z nowo rozpoznaną lub stabilną chorobą ogólnoustrojową opcje leczenia obejmują SRS (ang. stereotactic radiosurgery, radioterapia stereotaktyczna) (preferowane) i WBRT (ang. whole brain radiation therapy, radioterapia całego mózgowia).
- 3) Postępowanie u pacjentów z rozсіяną układową chorobą lub ze złym rokowaniem powinno być zindywidualizowane i może obejmować strategię najlepszej opieki podtrzymującej, WBRT, SRS lub próbę podania środków ogólnoustrojowych działających na OUN; zachęca się także do oceny zmian przez zespół wielodyscyplinarny.
- 4) U pacjentów z nowotworami układowymi opcjami terapeutycznymi mogą być terapie ogólnoustrojowe działające także na OUN; samo leczenie systemowe może być brane pod uwagę w starannie dobranej populacji, u bezobjawowych pacjentów. Rozważając terapię systemową w przerzutach do mózgu, NCCN zaleca multidyscyplinarną dyskusję między lekarzami i radioonkologami oraz wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu, aby umożliwić wczesną interwencję w przypadku progresji lub niewystarczającej odpowiedzi.
- 5) Rezonans magnetyczny powinien być wykonywany co 2-3 miesiące przez 1-2 lata, a następnie co 4-6 miesięcy przez czas nieokreślony. Częstsze kontrole niż co 2 miesiące mogą być szczególnie pomocne u pacjentów leczonych SRS lub terapią systemową. Ocena nawrotu choroby może zostać zakłócona przez efekty leczenia SRS. Pobranie próbek guza może być wskazane w niektórych przypadkach, aby odróżnić nawrót choroby od efektu leczenia. Odkrycie nawrotu choroby, będzie wpływało na wybór dalszych terapii.
- 6) Pacjenci z nawrotową chorobą powinni zostać ocenieni pod kątem choroby miejscowej lub ogólnoustrojowej, ponieważ w zależności od typu choroby, terapia będzie się różniła. W przypadku nawrotów miejscowych pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni wyłącznie operacyjnie, mogą otrzymać następujące opcje: 1) zabieg chirurgiczny z uwzględnieniem SRS lub RT; 2) SRS jednodawkowy lub frakcjonowany; 3) WBRT lub 4) leczenie systemowe.
- 7) Pacjentom, którzy otrzymywali wcześniej WBRT, nie należy podawać ponownie WBRT z uwagi na ewentualną neurotoksyczność. W przypadku wcześniejszego podawana SRS, można rozważyć ponowne podanie, gdy biopsja lub obrazowanie potwierdzą aktywny nowotwór. [rekomendacja 2B].
- 8) Jeśli wystąpi progresja choroby, postępowanie w przypadku przerzutów powinno zostać zindywidualizowane i może obejmować: najlepsze leczenie podtrzymujące, WBRT, SRS i leki działające ogólnoustrojowo na OUN.

**Limited Brain Metastases**



**Rysunek 2. Pełny schemat postępowania w przypadku nawrotowych (recurrent) zmian przerzutowych w mózgu (NCCN 2020)**



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Extensive Brain Metastases</b></p>  <p><b>Rysunek 5. Pełny schemat postępowania w przypadku nawrotowych (recurrent) rozległych zmian przerzutowych w mózgu (NCCN 2020)</b></p> <p><b>Wytyczne nie wymieniają furosemidu.</b> Autorzy wytycznych wskazują jedynie, że kortykosteroidy są rutynowo stosowane m.in. w celu zmniejszenia obrzęku mózgu.</p> <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rekomendacja 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, istnieje jednogłośnie w ocenie przez NCCN, że interwencja jest właściwa.</li> <li>2) rekomendacja 2A: w oparciu o dowody o niższej jakości, istnieje jednogłośnie w ocenie przez NCCN, że interwencja jest właściwa.</li> <li>3) rekomendacja 2B: w oparciu o dowody o niższej jakości, istnieje jednogłośnie w ocenie przez NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</li> <li>4) rekomendacja 3: w oparciu o dowody z dowolnego poziomu jakości, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.</li> </ol>
<p><b>NICE, 2018 (aktualizacja 29.01.2021) (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Wytyczne postępowania w przypadku pierwotnych guzów mózgu i potwierdzonych przerzutów do mózgu</u></p> <p><b>Postępowanie w przypadku potwierdzonych przerzutów do mózgu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Należy rozważyć systemową terapię przeciwnowotworową u pacjentów z przerzutami do OUN, którzy mogą skutecznie odpowiadać na leczenie, na przykład chorzy z guzami germinalnymi lub drobnokomórkowym rakiem płuc.</li> <li>2) Należy rozważyć maksymalną miejscową terapię chirurgiczną, radiochirurgię stereotaktyczną lub radioterapię stereotaktyczną u pacjentów z pojedynczym przerzutem do mózgu.</li> <li>3) Nie należy proponować radioterapii całego mózgu u pacjentów z pojedynczym przerzutem do mózgu leczonych chirurgicznie, radiochirurgią stereotaktyczną lub radioterapią stereotaktyczną.</li> <li>4) Należy rozważyć adjuwantową radiochirurgię/radioterapię w obrębie wnęk chirurgicznych u pacjentów z 1-3 przerzutami poddany resekcji.</li> <li>5) Należy 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.</li> <li>6) Nie należy 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.</li> <li>7) W przypadku pacjentów z wieloma przerzutami, którzy nie mieli radiochirurgii/radioterapii stereotaktycznej lub chirurgii, wspólnie należy zdecydować czy zastosować radioterapię całego mózgu po uprzedniej konsultacji z pacjentem lub/i opiekunem na temat potencjalnych korzyści i ryzyka.</li> <li>8) Nie należy proponować memantyny w skojarzeniu z radioterapią całego mózgu u pacjentów z wieloma przerzutami do mózgu, chyba że w ramach badania klinicznego.</li> <li>9) Nie należy proponować jednoczesnej terapii systemowej w celu wspomaganie efektywności radioterapii całego mózgu u pacjentów z wieloma przerzutami do mózgu, chyba że w ramach badania klinicznego.</li> <li>10) Odpowiednia opieka medyczna i socjalna nad pacjentem.</li> <li>11) Neurorehabilitacja</li> </ol> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania furosemidu.</b></p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów czy stopniu rekomendacji</i></p>

Zidentyfikowane w ramach niniejszego wyszukiwania rekomendacje kliniczne **nie odnoszą się zarówno do samego furosemidu, jak i ogólnie do diuretyków**. Rekomendacje NCCN 2020 oraz EANO-ESMO 2021 przedstawiają, że w celu zmniejszenia obrzęku mózgu, który może wystąpić u pacjentów chorych na nowotwór z przerzutami do mózgu, wskazuje się na stosowanie leków steroidowych. Zgodnie z treścią problemu zdrowotnego, opisanego w ramach opracowania AOTMiT nr OT.4321.17.2018, do najczęściej stosowanych leków przeciwobrzękowych u pacjentów z przerzutami należą glikokortykosteroidy. Kolejną grupą leków stosowanych w celu redukcji obrzęku mózgu są diuretyki osmotyczne, tj. mannitol i glicerol, jak również diuretyki pętlowe – furosemid [Wolny-Rokicka 2011].

W poprzednim raporcie (OT.4231.17.2018) 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 dniu 10.09.2021 r. w bazie Medline (dostęp przez PubMed) oraz w bazie Embase (via Ovid) Na potrzeby niniejszego opracowania przygotowano strategię wyszukiwania, zaprojektowaną przez analityków Agencji, stanowiącą powtórzenie strategii przeprowadzonej w ramach opracowania AOTMiT nr OT.4321.17.2018. 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 rozdziale 5.2. niniejszego opracowania. Korzystano również z wyszukiwarki Google.

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

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Interwencja</b>	furosemid	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Komparator</b>	nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	nie ograniczono	-
<b>Typ badań</b>	przeglądy systematyczne, badania z grupą kontrolną	przeglądy niesystematyczne, opis pojedynczych przypadków
<b>Inne</b>	publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, publikacje dostępne w pełnym tekście	doniesienia naukowe nieopublikowane w wersji pełnotekstowej (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.

##### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Po weryfikacji tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów **włączono jedną publikację**. Wykluczenie pozostałych publikacji miało miejsce z powodu niewłaściwej populacji, interwencji i/lub typu badań. Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej furosemidu w analizowanym wskazaniu, opublikowanych po dacie zakończenia prac nad opracowaniem OT.4321.17.2018 r.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Niemniej jednak, zidentyfikowano publikację Shida 2019, stanowiącą opis trzech przypadków, świadczącą o stosowaniu furosemidu w rzeczywistej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu. Badanie nie spełnia kryterium włączenia odnoszącego się do typu badań (przeglądy systematyczne, badania z grupą kontrolną).

##### 3.1.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

###### Shida 2019

W publikacji opisano trzy przypadki wystąpienia przerzutów do mózgu z raka prostaty odpornego na kastrację. Dwa z trzech opisanych przypadków dotyczyły stosowania furosemidu. Przerzuty do mózgu związane z rakiem prostaty to stosunkowo rzadkie zjawisko, z tego względu zmiany nowotworowe w tym organie nie stanowią zwykle przedmiotu oceny w badaniach kontrolnych.

###### Pacjent 1

U 64-letniego mężczyzny rozpoznano raka prostaty. Zastosowano leczenie polegające na całkowitej blokadzie androgenowej (ang. complete androgen blockade – CAB) w skojarzeniu z degareliksem i bikalutamidem. Przeprowadzono także radioterapię modulacją intensywności wiązki (ang. intensity-modulated radiation therapy – IMRT). Po początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie, stwierdzono oporność na kastrację. Podano abirateron i prednizolon, dzięki czemu uzyskano 50% redukcję poziomu swoistego antygenu sterczowego (ang. prostate specific antigen – PSA). Jednak pomimo zmniejszenia PSA choroba postępowała. Raportowano częste

powtarzające się epizody ciężkiej anemii oraz rozpoznano przerzuty do szpiku kostnego. W kwietniu 2019 pacjent zgłosił się z silnym bólem głowy i nudnościami. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging – MRI) wykazało wiele przerzutów do mózgu z dużymi zmianami w lewym środkowym dole czaszki. Podano mannitol, **furosemid** i deksametazon w celu obniżenia ciśnienia śródczaszkowego, a następnie rozpoczęto WBRT (ang. whole brain radiotherapy). Pacjent następnie przerwał radioterapię całego mózgu i zmarł miesiąc po rozpoznaniu przerzutów do mózgu. Od diagnozy raka prostaty do wykrycia przerzutów w mózgu minęło 6 miesięcy.

### Pacjent 3

59-letni mężczyzna z podwyższonym poziomem PSA i rozpoznaniem raka prostaty przeszedł brachyterapię. Dwa lata później zastosowano depriwację androgenów leuproreliną z powodu nawrotu raka prostaty. Jednak poziomy PSA stopniowo wzrastał, a scyntygrafia kości wykazała przerzuty do kości. Pacjenta leczono bikalutamidem, alfa radem, enzalutamidem, abirateronem, docetakselem i kabazytakselem. Po siedmiu cyklach kabazytakselu ocena stanu sprawności wg skali Eastern Cooperative Oncology Group spadła do 3, więc zaprzestano terapii kabazytakselem i podano deksametazon. Cztery miesiące po odstawieniu kabazytakselu pacjent zgłosił się z bólem głowy, nudnościami i afazją. MRI wykazało wiele przerzutów do mózgu z dużymi zmianami w lewym środkowym dole czaszki. Podano mannitol, **furosemid** i deksametazon w celu obniżenia ciśnienia śródczaszkowego, a następnie rozpoczęto WBRT. Zgodnie z wolą pacjenta i jego rodziny, chory został przeniesiony do hospicjum i zmarł 3 miesiące po rozpoznaniu przerzutów do mózgu. Od diagnozy raka prostaty do wykrycia przerzutów w mózgu minęło 29 miesięcy.

### 3.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa.

## 3.2. Podsumowanie

Niniejsze opracowanie aktualizacyjne nie zmienia wnioskowania na podstawie raportu AOTMiT nr OT.4321.17.2018, 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. Niemniej jednak, odnaleziono opis przypadków – Shida 2019, który stanowi dowód na stosowanie furosemidu w rzeczywistej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu.

W poprzednim raporcie AOTMiT nr OT.4321.17.2018 zawarto informację, iż również nie odnaleziono badań, w których odnoszono się do skuteczności czy bezpieczeństwa stosowania furosemidu w zmniejszaniu obrzęków mózgu spowodowanych chorobą przerzutową

Z kolei w odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia przerzutów do mózgu jedynie w przypadku dwóch wytycznych (NCCN 2020 oraz EANO-ESMO 2021) wskazuje się na stosowanie leków steroidowych w zmniejszaniu obrzęków mózgu spowodowanych przez przerzuty. W żadnych z odnalezionych wytycznych nie odnoszono się do stosowaniu furosemidu czy innych diuretyków pętlowych.

## 4. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

- EANO-ESMO 2021** Le Rhun E., Guckenberger M., Smits M., et al. (2021). EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology*. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.0
- NCCN 2020** Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Nov 2;18(11):1537-1570. doi: 10.6004/jnccn.2020.0052.
- NICE 2018 (aktualizacja 2021)** Brain tumours (primary) and brain metastases in adults, NICE Guideline (data ostatniej aktualizacji 29.01.2021), <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99> [data dostępu: 23.09.2021].
- PTO 2018** Harat M. Leczenie przerzutów do mózgu. Doniesienie z konferencji „Leczenie Przerzutów do Mózgu. Konsensus Neurochirurgiczno-Onkologiczny. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego*. Nowotwory, 2018, tom 3, nr 5–6, 337–338.

### 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, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/022/ORP/U\\_3\\_32\\_160125\\_opinia\\_25\\_furosemidum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/022/ORP/U_3_32_160125_opinia_25_furosemidum_off_label.pdf)
- ChPL Furosemid** Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polfarmex (tabl., 40 mg)
- OT.4321.17.2018** *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, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/008/ORP/U\\_46\\_459\\_181210\\_opinia\\_319\\_furosemidum\\_off\\_label\\_cykl.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2018/008/ORP/U_46_459_181210_opinia_319_furosemidum_off_label_cykl.pdf)
- Shida 2019** Shida Y, Hakariya T, Miyata Y, Sakai H. Three cases of brain metastasis from castration-resistant prostate cancer. *Clin Case Rep*. 2020;8:96–99. <https://doi.org/10.1002/ccr3.258>
- Wolny-Rokicka 2016** Wolny-Rokicka E. Noninvasive Methods for Treatment of Brain Metastases. *Austin Oncol*. 2016; 1(3): 1011.



## 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	WDŚ [zł]
<b>37.0, Leki moczopędne – pętlowe</b>								
Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990223794	4,40	4,62	6,46	6,44	ryczałt	3,22
Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg	30 szt.	5909990135028	4,38	4,60	6,44	6,44	ryczałt	3,20

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

### 5.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 10.09.2021 r.)

numer	zapytanie	liczba
#1	Nervous System [Mesh]	1 946 377
#2	nerv* [Title/Abstract]	754 678
#3	system* [Title/Abstract]	4 045 804
#4	#2 AND #3	364 004
#5	#1 OR #4	2 126 853
#6	metasta* [Title/Abstract]	556 698
#7	Neoplasm Metastasis [Mesh]	212 842
#8	Lymphatic Metastasis [Mesh]	93 184
#9	#7 OR #8	212 842
#10	#6 OR #9	631 614
#11	#5 AND #10	16 691
#12	furosemid* [Title/Abstract]	77
#13	Furosemide [Mesh]	12 029
#14	#12 OR #13	12 060
#15	#14 AND #11	1

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 10.09.2021 r.)

numer	zapytanie	liczba
#1	nerve tumor/ or nervous system/	82 574
#2	nerv* ab, kw, ti	784 465
#3	system* ab, kw, ti	4 591 596
#4	2 and 3	391 079

---

#5	1 or 4	455 351
#6	metasta* ab, kw, ti	759 067
#7	metastasis/	272 804
#8	6 or 7	809 249
#9	furosemid* ab, kw, ti	13 898
#10	furosemide/	46 117
#11	9 or 10	47 641
#12	5 and 8 and 11	5