



**Protokół nr 40/2013
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 16 grudnia 2013 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Agata Maciejczyk
3. Aleksandra Michowicz
4. Michał Myśliwiec
5. Tomasz Pasierski – udział w posiedzeniu od pkt 4 porządku obrad
6. Jerzy Stelmachów
7. Piotr Szymański
8. Janusz Szyndler
9. Barbara Wójcik-Klikiewicz

Nieobecni na posiedzeniu członkowie Rady:

1. Rafał Suwiński

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w pracach Rady w zakresie ujawnionego konfliktu.
4. Przygotowanie opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkt leczniczy zawierający substancję czynną salbutamolom we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18 roku życia.
5. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: colecalciferolum (vit. D3) we wskazaniu: leczenie przewlekłej choroby nerek.
6. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - colecalciferolum (vit. D3) we wskazaniach: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia;
 - risedronatum natrium we wskazaniu: profilaktyka osteoporozy posterydowej.



7. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - prednizolon we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;
 - prednizon we wskazaniu: leczenie eozynofilowego zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;
 - azatiopryna we wskazaniu: leczenie nieswoistego zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia.
8. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - aprepitant we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka;
 - deksametazon we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi), premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksei i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych.
9. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - azytromycyna we wskazaniu: leczenie mukowiscydozy;
 - karbocysteina we wskazaniach: leczenie mukowiscydozy; leczenie zapalenia oskrzeli - u dzieci do 18 roku życia.
10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: hydrokortyzon we wskazaniu: leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory.
11. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: allopurinol we wskazaniach: hiperurykemia, zespół zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu.
12. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: desmopressinum we wskazaniu: choroba von Willebrandta.
13. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - levodopum + benserazidum we wskazaniu: leczenie dystonii wrażliwej na levodopę u dzieci do 18 roku życia;
 - levodopum + carbidopum we wskazaniu: leczenie dystonii wrażliwej na levodopę u dzieci do 18 roku życia.
14. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną tizanidinum we wskazaniu: stany spastyczności związane z chorobami demielinizacyjnymi i neurozwyrodnieniowymi u dzieci.

15. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: propranololum we wskazaniach: leczenie naczynek wczesnoniemowlęcych - u dzieci do 18 roku życia; profilaktyka migreny - u dzieci do 6 roku życia.
16. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - aciclovirum we wskazaniu: leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV - u dzieci do 18 roku życia;
 - ciprofloxacinum we wskazaniu: zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią;
 - sulfamethoxazololum + trimethoprimum we wskazaniu: profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyclophosphamidem.
17. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
 - carbamazepinum we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu;
 - gabapentinum we wskazaniu: postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;
 - ketoprofenum we wskazaniu: leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory;
 - diclofenacum we wskazaniu: leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową.
18. Zamknięcie posiedzenia.

Ad.1. Posiedzenie o godzinie 10:20 otworzył Wiceprzewodniczący Rady Michał Myśliwiec, na podstawie telefonicznego upoważnienia Przewodniczącego Tomasza Pasierskiego.

Ad.2. Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Michała Myśliwca.

Decyzją prowadzącego posiedzenie zmieniony został porządek obrad. W pierwszej kolejności omówiony zostanie pkt. 5 porządku obrad, a następnie kolejno pozostałe.

Ad.3. Rada ustosunkowała się do zgłoszonych konfliktów interesów.

Ad.5. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-37/2013 „Cholekalcyferol (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

W tym miejscu posiedzenia, jego prowadzenie objął Tomasz Pasierski.

Ad.4. Projekt opinii na temat zasadności finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkt leczniczy zawierający substancję czynną salbutamololum we wskazaniu: bradykardia u dzieci do 18 roku życia, przedstawił jeden z członków Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

P

 3

Ad.6. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-38/2013 „Cholekalcyferol we wskazaniach: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii 0-18 lat; ryzedronian we wskazaniu profilaktyka osteoporozy posterydowej”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.7. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-7/2013 „Prednizolon, Prednizon, Azatiopryna we wskazaniach: eozynofilowe i nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.8. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-20/2013 „Aprepitant we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka; Deksametazon we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.9. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-21/2013 „Azytromycyna we wskazaniu: mukowiscydoza; Karbocysteina we wskazaniach: mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli – u dzieci do 18 roku życia”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 8 głosami za przy 1 głosie przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.10. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-10/2013 „Hydrokortyzon we wskazaniu: leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.11. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-42/2013 „Allopurinoium we wskazaniach: hiperurykemia lub zespół zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.



Ad.12. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu AOTM-BP-430-3/2013 „Produkt leczniczy we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Desmopressinum w Chorobie von Willebranda”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.13. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-18/2013 „Stosowanie levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.14. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje na temat produktu leczniczego tizanidinum z raportu Nr: AOTM-RK-434-15/2013 „Propranolol i tyzanidyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.15. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje na temat produktu leczniczego propranololum z raportu Nr: AOTM-RK-434-15/2013 „Propranolol i tyzanidyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 5 głosami za przy 4 głosach przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.16. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-13/2013 „Acyklowir, cyprofloksacyna, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada, przyjęła uchwały będące jej opiniami, które stanowią załączniki do protokołu:

- 1) acyklowir w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) cyprofloksacyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 3) sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

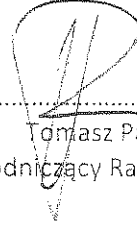
Ad.17. Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-16/2013 Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

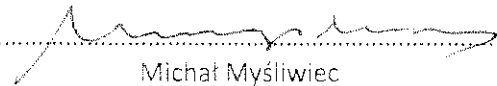
W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

Ad.18. Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasiński zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14.20.

Protokół zatwierdzili prowadzący posiedzenie:



.....
Tomasz Pasiński
Przewodniczący Rady Przejrzystości



.....
Michał Myśliwiec
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości



Opinia Rady Przejrzystości

nr 360/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną coledalciferolum (witamina D3) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną coledalciferolum (witamina D3) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Preparaty witaminy D3 mają udowodnione działanie w zakresie profilaktyki i leczenia jej niedoborów, powodujących krzywicę u dzieci, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, zmniejszenie odporności i wiele innych powikłań u dorosłych. Szczególne znaczenie stosowania tej witaminy polega na zapobieganiu i leczeniu nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **coledalciferolum (vit. D3)** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną Cholekalcyferol (witamina D3), wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
308	Coledalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ ml, 10 ml, 5909990260218	18.2, Witamina D i jej metabolity -	Przewlekła choroba nerek
309		Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ ml, 10 ml, 5909991047818		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
310		Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ ml, 10 ml (but.), 5909990178513	colekalcysterol i kalcyfediol	

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) wg wytycznych KDIGO 2012 to utrzymujące się >3 miesiące nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. Zachorowalność roczna na PChN wynosi ok. 150/mln. W USA PChN występuje u ok. 11 % osób dorosłych, a PNN (przewlekła niewydolność nerek) u ok. 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln.

Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN cechuje się występowaniem jednego lub kilku z następujących zaburzeń: nieprawidłowości metabolizmu wapnia, fosforu, witaminy D i wydzielania PTH, osteodystrofii nerkowej oraz zwapnienia naczyń lub innych tkanek miękkich.

Niedobór witaminy D wynika z malejącej liczby komórek wykazujących aktywność 1α -hydroksylazy, przekształcającej 25-hydroksy witaminę D do aktywnego metabolitu 1,25-dihydroksy witaminy D (kalcitriolu). Początkowo wzrastające stężenia PTH w osoczu stymulują wytwarzanie kalcitriolu, umożliwiając utrzymanie prawidłowych stężeń w osoczu, które są jednak nieproporcjonalnie niskie w porównaniu do podwyższonych stężeń PTH. Progresywne zmniejszanie się czynnego miększu nerek prowadzi do bezwzględnej niedoboru kalcitriolu, który uczestniczy w patogenezie wtórnej nadczynności przytarczyc. Działanie bezpośrednie obejmuje: zniesienie hamującego wpływu kalcitriolu na transkrypcję genu pre-pro-PTH (co nasila sekrecję PTH przez przytarczycę), zmniejszenie zawartości receptorów witaminy D (VDR) w komórkach przytarczyc (co ułatwia proliferację tych komórek), zmniejszenie wrażliwości komórek przytarczyc na stężenia zjonizowanego wapnia hamującego wydzielanie PTH i prawdopodobnie zmniejszenie liczby receptorów wapniowych w komórkach przytarczyc. Działanie pośrednie niedoboru kalcitriolu zachodzi na dwóch drogach: zmniejszenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego (co sprzyja hipokalcemii stymulującej wydzielanie PTH) i rozwoju oporności kości na mobilizujące wapń działanie PTH, co również sprzyja hipokalcemii.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i nadczynność przytarczyc pojawiają się gdy GFR < 45ml/min/1,73 m² i nasilają się w miarę dalszego upośledzenia czynności nerek. Główną nieprawidłowością jest hiperfosfatemia, będąca wynikiem upośledzonego wydalania fosforanów przez nerki oraz zwiększonego ich uwalniania z kości pod wpływem PTH. Hipokalcemia jest następstwem hiperfosfatemii, oporności kości na działanie PTH oraz niedoboru i zaburzonego metabolizmu wit. D. W przypadku stwierdzonego niedoboru wit. D należy je wyrównać zgodnie z zaleceniami dla populacji ogólnej (np. cholekalcysterol 1000-2000 IU/dz).

Osteodystrofia nerkowa obejmuje zaburzenia morfologiczne w obrębie kości o różnej patogenezie, które występują u osób z PChN i GFR < 60 ml/min/1,73 m². Obraz kliniczny to: ból kości i stawów, samoistne złamania kości i zerwania ścięgien, osłabienie mięśni, głównie bliższych, zwapnienia tkanek miękkich. Zwapnienia, głównie błony środkowej tętnic, utrudniają przepływ krwi zmniejszając podatność błony naczyniowej ściany naczyniowej. Złogi wapniowe w zastawkach serca są przyczyną ich dysfunkcji.

Kalcyfilaksja – odkładanie się związków wapnia w małych naczyniach skóry i tkanki podskórnej, z martwicą niedokrwionych tkanek. Leczenie zachowawcze jest zwykle mało skuteczne, często dochodzi do zakażenia z koniecznością interwencji chirurgicznej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancja czynna: cholekalcysterol

Kod ATC: A 11 CC 05

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi

Najważniejszą funkcją witaminy D jest regulowanie metabolizmu wapnia i fosforanów, wspólnie z kalcytoniną i parathormonem.

Witamina D₃ jest czynnikiem przeciwrzywicznym. Jest konieczna do prawidłowej czynności przytarczyc. Najważniejszymi narządami i układami, na które oddziałuje są jelito, nerki i układ kostny. Witamina D odgrywa zasadniczą rolę we wchłanianiu wapnia i fosforanów z jelit, transporcie soli mineralnych i procesie wapnienia kości, reguluje także wydalanie wapnia i fosforanów przez nerki. W jelicie witamina D pobudza wchłanianie Ca²⁺ i fosforanów (w komórkach jelita pobudza syntezę białek wiążących Ca²⁺ (CaBP) - białek tych nie stwierdza się w śluzówce jelit osób z niedoborem witaminy D. W nerkach pobudza wchłanianie zwrotne jonów a w kościach mobilizację i odkładanie soli mineralnych. Wszystkie te procesy sprzyjają utrzymaniu prawidłowego stężenia wapnia i fosforanów w osoczu. Stężenie jonów wapniowych oddziałuje na szereg ważnych procesów biochemicznych warunkujących utrzymanie właściwego napięcia mięśni, pobudzenia nerwowego i krzepnięcia krwi. Witamina D bierze udział w syntezie kwasu adenylotrifosforowego, działa antagonistycznie do kortyzolu, hamując go wchłanianie wapnia.

Witamina D uczestniczy także w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, wpływając na wytwarzanie limfokin. Nie wywołuje zmian w obrazie morfologicznym krwi obwodowej. Niedobór witaminy D w pożywieniu, zaburzenie jej wchłaniania, niedobór wapnia, choroby wątroby oraz stosowanie niektórych leków a także brak ekspozycji na światło słoneczne prowadzi w okresie szybkiego wzrostu dziecka do krzywicy, zaś u dorosłych do osteomalacji.

Stosowanie witaminy D w profilaktyce krzywicy jest niezbędne u większości niemowląt i małych dzieci. Kobiety w okresie menopauzy, u których często występuje osteoporoza w związku ze zmianami hormonalnymi, powinny zwiększyć dzienną dawkę witaminy D.

Witamina D₃ aktywuje czynność fosfatazy alkalicznej. Spadek aktywności fosfatazy alkalicznej w trakcie leczenia krzywicy może być wskaźnikiem prawidłowego stosowania witaminy D. Pokrycie indywidualnie ustalonego zapotrzebowania powinno uwzględniać podaż ze wszystkich źródeł witaminy D.

Należy podkreślić, że biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania, tj. profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D (Devikap), zapobieganie schorzeniom przy stwierdzonym ryzyku niedoboru witaminy D (Juvit D₃, Vigantol), i biorąc pod uwagę fakt, że PChN jest schorzeniem przebiegającym z niedoborami witaminy D, przedmiotowe wskazanie może być finansowane w ramach refundacji we wskazaniach zarejestrowanych. Biorąc pod uwagę fakt, że w ChPL rozpisane jest szczegółowe dawkowanie dla dzieci, również kryterium wiekowe nie jest wskazaniem pozarejestrycyjnym.

Alternatywne technologie medyczne

Brak danych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanego w ramach niniejszego opracowania wybierano jedynie przeglądy systematyczne oraz wytyczne kliniczne, które ukazały się po czasie oceny przedmiotowej technologii medycznej w 2012 roku, tj. publikacje, które ukazały się w 2012 i 2013 roku. Wyjątkiem od tego założenia jest Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK) z 2010 roku, które zdecydowano się przytoczyć ze względu na fakt, iż są to ostatnie zalecenia Konsultanta Krajowego dotyczące tego problemu zdrowotnego.

Na podstawie odnalezionych źródeł należy stwierdzić, że wszystkie one rekomendują suplementację preparatami witaminy D w przypadku jej niedoborów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uproszczona prognoza wydatków na cholekalcyferolu od sierpnia 2013 do kwietnia 2014 wskazuje, iż wydatki NFZ na refundację tej substancji czynnej we wszystkich wskazaniach finansowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych

leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. będą wynosiły około 40 tys. zł miesięcznie. Prognoza na lata 2013-2014 wskazuje, że wydatki utrzymają się na poziomie zbliżonym do obecnego. Należy zaznaczyć, że powyższa, uproszczona prognoza stanowi jedynie przybliżenie wielkości wydatków NFZ na refundację ocenianych produktów leczniczych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje opisano w ramach oceny skuteczności klinicznej.

Dodatkowe uwagi Rady

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-37/2013, Cholekalcyferol (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek., grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 361/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną: salbutamolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktu leczniczego zawierającego substancję czynną: salbutamolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- *Bradykardia u dzieci do 18 roku życia.*

Uzasadnienie

Bradykardia u dzieci do 18 roku życia jest zazwyczaj zjawiskiem przemijającym, a gdy jest trwała, wymaga wszczęcia stymulatora serca. Beta-mimetyki są powszechnie stosowane przez kardiologów pediatrycznych, mimo że bezpieczeństwo i zasadność ich stosowania nie zostały jak dotąd określone

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia, pismo MZ-PLA-460-15020-791/ISU/13, dotyczyło przygotowania, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164 poz. 1027, z późn. zm.), opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) dla produktu leczniczego zawierającego substancję czynną salbutamolom, we wskazaniach wymienionych w poniższej tabeli:

Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
Salbutamolom	Salbutamol Hasco, syrop, 2 mg/5ml, 100 ml, EAN: 5909990317516	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia

Problem zdrowotny, opis wnioskowanej technologii medycznej, alternatywne technologie medyczne, skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania, wpływ na budżet płatnika publicznego oraz rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej przedstawiono i omówiono w Raporcie nr: AOTM-RK-434-7/2013, Stosowanie amiodaronu, bisoprololu, metoprololu, propafenonu, propranololu, salbutamolu, sotalolu oraz teofiliny w wybranych wskazaniach pozarejestrycyjnych, grudzień 2013 r., będącym podstawą do wystawienia opinii Rady Przejrzystości nr 354/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów



lecniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Raport nr: AOTM-RK-434-7/2013, Stosowanie amiodaronu, bisoprololu, metoprololu, propafenonu, propranololu, salbutamolu, sotalolu oraz teofiliny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, grudzień 2013 r.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 354/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: amiodaron, bisoprolol, metoprolol, propafenon, propranolol, salbutamol, sotalol oraz teofilinę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 362/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne colecalciferolum (vit. D3)
i risedronatum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub
dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w
Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne colecalciferolum (vit. D3) i risedronatum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Polskie zalecenia z 2011r. wskazują, iż preparaty wapnia i witaminy D3 są podstawą profilaktyki osteoporozy, w której podstawowymi lekami są preparaty witaminy D3 oraz bisfosfoniary, hamujące czynność osteoklastów (antyresorpcyjne), do których należy risedronatum natricum.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **colecalciferolum (vit. D3)**, **risedronatum natricum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne cholekalcyferol (witamina D3) i rizedronian, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
308	Colecalci ferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ ml, 10 ml, 5909990260218	18.2, Witamina D i jej metabolity -	Osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej, profilaktyka osteoporozy przy
309		Juivit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ ml, 10 ml, 5909991047818		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
310		Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ ml, 10 ml (but.), 5909990178513	colekalciferol i kalcyfediol	steroidoterapii 0-18 lat;
976	Risedronatum natrium	Risendros 35, tabl. powł., 35 mg, 4 tabl., 5909990082599	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	Profilaktyka osteoporozy posterydowej

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Osteoporoza jest chorobą układu kostnego z charakterystycznym zmniejszeniem masy kostnej oraz zaburzeniami jej mikroarchitektury. Czynniki dietetyczne, tj. niedostateczna podaż wapnia, niedobór witaminy D oraz niedobory białka powodują znaczący wzrost ryzyka rozwoju osteoporozy. Postępowanie kliniczne w osteoporozie ma za zadanie zmniejszyć ryzyko kolejnych złamań. Właściwa dawka wapnia i witaminy D dostarczana z pożywieniem jest kluczowym elementem w zapobieganiu i terapii osteoporozy. Przy kwalifikowaniu do terapii farmakologicznej stawia się na zindywidualizowany dobór leku, gdzie należy zwrócić uwagę na ogólny stan pacjenta, jego stan hormonalny, typ osteoporozy i przewidywalne tempo utraty masy kostnej. Terapia osteoporozy opiera się na kilku grupach leków. Są to leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany, estrogeny, raloksyfen, kalcytonina), leki anaboliczne (parathormon) oraz leki o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancja czynna: cholekalcyferol

Kod ATC: A 11 CC 05

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi

Najważniejszą funkcją witaminy D jest regulowanie metabolizmu wapnia i fosforanów, wspólnie z kalcytoniną i parathormonem.

Witamina D3 jest czynnikiem przeciwrzywicznym. Jest konieczna do prawidłowej czynności przytarczyc. Najważniejszymi narządami i układami, na które oddziałuje są jelito, nerki i układ kostny. Witamina D odgrywa zasadniczą rolę we wchłanianiu wapnia i fosforanów z jelit, transporcie soli mineralnych i procesie wapnienia kości, reguluje także wydalanie wapnia i fosforanów przez nerki. W jelicie witamina D pobudza wchłanianie Ca^{2+} i fosforanów (w komórkach jelita pobudza syntezę białek wiążących Ca^{2+} (CaBP) - białek tych nie stwierdza się w śluzówce jelit osób z niedoborem witaminy D. W nerkach pobudza wchłanianie zwrotne jonów a w kościach mobilizację i odkładanie soli mineralnych. Wszystkie te procesy sprzyjają utrzymaniu prawidłowego stężenia wapnia i fosforanów w osoczu. Stężenie jonów wapniowych oddziałuje na szereg ważnych procesów biochemicznych warunkujących utrzymanie właściwego napięcia mięśni, pobudzenia nerwowego i krzepnięcia krwi. Witamina D bierze udział w syntezie kwasu adenozyntrifosforowego, działa antagonistycznie do kortyzolu, hamującego wchłanianie wapnia.

Witamina D uczestniczy także w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, wpływając na wytwarzanie limfokin. Nie wywołuje zmian w obrazie morfologicznym krwi obwodowej. Niedobór witaminy D w pożywieniu, zaburzenie jej wchłaniania, niedobór wapnia, choroby wątroby oraz stosowanie niektórych leków a także brak ekspozycji na światło słoneczne prowadzi w okresie szybkiego wzrostu dziecka do krzywicy, zaś u dorosłych do osteomalacji.

Stosowanie witaminy D w profilaktyce krzywicy jest niezbędne u większości niemowląt i małych dzieci. Kobiety w okresie menopauzy, u których często występuje osteoporoza w związku ze zmianami hormonalnymi, powinny zwiększyć dzienną dawkę witaminy D.

Witamina D3 aktywuje czynność fosfatazy alkalicznej. Spadek aktywności fosfatazy alkalicznej w trakcie leczenia krzywicy może być wskaźnikiem prawidłowego stosowania witaminy D. Pokrycie indywidualnie ustalonego zapotrzebowania powinno uwzględniać podaż ze wszystkie źródeł witaminy D.

Substancja czynna: ryzedronian

Kod ATC: M 05 BA 07

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany

Ryzedronian jest pirydynylobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny ulega zmniejszeniu, podczas gdy zachowana zostaje aktywność osteoblastów i mineralizacja kości. W badaniach przedklinicznych ryzedronian wykazywał silne działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciwresorpcyjne oraz zależne od dawki zwiększenie masy kostnej oraz biomechanicznej wytrzymałości szkieletu.

Alternatywne technologie medyczne

Brak danych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanego w ramach niniejszego opracowania wybierano jedynie przeglądy systematyczne które ukazały się po czasie oceny przedmiotowej technologii medycznej w 2012 roku tj. publikacje które ukazały się w 2012 i 2013 roku oraz wytyczne kliniczne wskazane przez ekspertów klinicznych.

Na podstawie odnalezionych źródeł należy stwierdzić, że rekomendują one stosowanie preparatów witaminy D zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu osteoporozy oraz wskazują ryzedronian i witaminę D jako opcje leczenia osteoporozy indukowanej przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Miesięczne wydatki NFZ na refundację produktów leczniczych zawierających ryzedronian wynoszą około 140 tys. zł. Uproszczona prognoza na lata 2013-2014 wskazuje na wzrost wydatków do około 180 tys. zł. Wydatki mogą wzrastać od 162 tys. PLN (grudzień 2013) do ok. 177 tys. PLN (grudzień 2014). Natomiast miesięczne wydatki NFZ na refundację produktów leczniczych zawierających witaminę D3 wynoszą około 40 tys. zł. Prognoza na lata 2013-2014 wskazuje, że wydatki te utrzymają się na poziomie zbliżonym do obecnego. Należy zaznaczyć, że powyższa, uproszczona prognoza stanowi jedynie przybliżenie wielkości wydatków NFZ na refundację ocenianych produktów leczniczych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje opisano w ramach oceny skuteczności klinicznej.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-38/2013, Cholekalcyferol we wskazaniach: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii 0-18 lat; ryzedronian we wskazaniu profilaktyka osteoporozy posterydowej., grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 363/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizolon, prednizon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: prednizon, prednizolon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.

Uzasadnienie

Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Jednak odnalezione badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku.

Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest większe w połączeniu z innymi terapiami.

Wg opinii ekspertów klinicznych częstość występowania omawianych jednostek chorobowych jest największa w populacjach pediatrycznych, a leczenie jest niekiedy bardzo długotrwałe.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U.



z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne prednizolon, prednizon, azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną prednizolon, prednizon, azatiopryna, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nieswoiste zapalenie jelitu dzieci do 18 roku życia
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		Nieswoiste zapalenie jelitu dzieci do 18 roku życia
164		Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211		Nieswoiste zapalenie jelitu dzieci do 18 roku życia
165		Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		Nieswoiste zapalenie jelitu dzieci do 18 roku życia
901	Prednisolonum	Encortolon, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
902	Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
903		Encorton, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990297016		Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
904		Encorton, tabl. , 5 mg, 100 tabl., 5909990297023		Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
905		Encorton, tabl. , 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329		Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia
906		Encorton, tabl. , 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428		Eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia.

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Zbadanie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wskazanych substancji czynnych dotyczyło dwóch problemów zdrowotnych: choroby nieswoistego i eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż.

Choroba nieswoistego zapalenia jelit, do którego włączamy chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u niemal 20% chorych rozpoczynają się już w okresie dziecięcym. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest rozpoznawalnym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Pierwszymi, a zarazem najczęstszymi objawami są biegunka i domieszka krwi w kale, z często współtowarzyszącym osłabieniem i zmniejszeniem masy ciała. Zapadalność na tę chorobę wynosi w Europie 10/100000/rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat, a rozpoznanie oparte jest o stan kliniczny pacjenta, a także badania laboratoryjne, radiologiczne lub endoskopowe. Choroba Leśniowskiego i Crohna jest z kolei pełnościenne zapaleniem, które może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego od jamy ustnej aż do odbytu. Cechuje się niecharakterystycznymi objawami takimi jak: stany gorączkowe, brak łaknienia czy ogólne osłabienie. Często obserwuje się utratę masy ciała oraz bóle brzucha, które u około 1/3 pacjentów zlokalizowane

są w prawym dole biodrowym. Do charakterystycznych objawów należą również zmiany okołodbytnicze. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym, endoskopowym i histologicznym.

Eozynofilowe zapalenie jelit należy do chorób nadwrażliwości pokarmowej, wywołanych przez spożycie określonego pokarmu lub składnika pokarmowego w dawce tolerowanej przez zdrowe osoby. Nadwrażliwość pokarmowa obejmuje alergię pokarmową oraz niealergiczną nadwrażliwość pokarmową. Eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stanowi prawdopodobnie część reakcji alergicznej obejmującej cały przewód pokarmowy, jednak dokładny mechanizm powstania nie jest znany. Nadwrażliwość na pokarm typu alergicznego występuje u 5-8% dzieci (szczyt w 1 r.ż.), a nietolerancja dodatków do pokarmów – u 0,001-0,23% populacji. U ponad 70% chorych na eozynofilowe zapalenie przełyku, żołądka lub jelit stwierdza się mechanizm alergiczny, a u 50% tzw. obwodową eozynofilię. Eozynofilowe zapalenie przełyku objawia się jako choroba refluksowa oporna na standardowe leczenie przeciwrefluksowe. Zapalenie żołądka i jelit manifestuje się natomiast uporczywym bólem brzucha, wczesnym uczuciem sytości, wymiotami, biegunką, zaburzeniami wchłaniania, zmniejszeniem masy ciała, niedożywieniem, utratą krwi ze stolcem i enteropatią z utratą białka, a gdy zajęta jest także błona surowicza – wodobrzuszem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenić podlegały trzy substancje czynne: prednizon, prednizolon i azatiopryna.

Prednizon jest syntetyczną pochodną kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów działająca przeciwzapalnie i przeciwalergicznie, dłużej i silniej niż kortyzon, natomiast słabiej mineralotropowo. Działa katabolicznie, hamuje odczyny łącznotkankowe i nasila glukoneogenezę. Nieznacznie wpływa na zatrzymanie Na i wody w organizmie. Wpływa na wydalanie K. Hamuje czynność podwzgórza i przysadki. Wywiera wpływ na układ krwiotwórczy, zmniejszając liczbę granulocytów kwasochłonnych i limfocytów. Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, w wątrobie szybko ulega przekształceniu do prednizolonu. Okres półtrwania wynosi około godziny. Jest wydalany z moczem w ponad 20% w postaci niezmienionej.

Prednizolon to pochodna kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów. Powstaje z przekształcenia prednizonu na poziomie wątroby. Przemiana prednizonu do prednizolonu odbywa się szybko i obecnie uważa się, że konieczność przemiany prednizonu do prednizolonu nie ma większego praktycznego znaczenia. Siła działania przeciwzapalnego prednizolonu w dawce 5 mg odpowiada sile działania 20 mg hydrokortyzonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu. Posiada około 60% aktywności mineralokortykoidowej hydrokortyzonu. Po podaniu doustnym szczyt stężenia w surowicy krwi osiągany jest po około 1-2 godzinach, okres półtrwania oceniany jest na 2-4 h. Silnie wiąże się białkami osocza, ale w mniejszym stopniu niż hydrokortyzon. Lek jest wydalany głównie z moczem w znacznym stopniu w postaci nie-zmienionej oraz skoniugowanej. Czas półtrwania biologicznego oceniany jest na kilka godzin, pośrednio między hydrokortyzonem i deksametazonem. Zastosowany miejscowo działa silniej niż hydrokortyzon.

Azatiopryna to pochodna imidazolowa 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Sposób działania azatiopryny nie jest dokładnie znany. Azatiopryna w 88% wchłania się z przewodu pokarmowego, maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 2 godzinach. W 30% wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania wynosi 4,5 h. Azatiopryna jest metabolizowana w wątrobie i nerkach. In vivo jest szybko rozkładana do 6-merkaptopuryny i metylnitroimidazolu. 6-merkaptopuryna natomiast łatwo przenika przez błony komórkowe i w komórce ulega przemianie do tioanalogów purynowych. Szybkość tej przemiany jest osobniczo zmienna. 6-merkaptopuryna jest wydalana w postaci nieczynnego utlenionego metabolitu, kwasu tiomoczowego. Określenie stężenia azatiopryny lub 6-merkaptopuryny we krwi nie ma wartości prognostycznej co do skuteczności lub toksyczności tych związków. Z dawki podanej doustnie 12% jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej, 20-50% w ciągu 24 h z moczem w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie dokonanej przez analityka przeglądu literatury oraz analizy otrzymanych opinii eksperckich stwierdza się, że podstawą leczenia eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci jest

zastosowanie diety eliminacyjnej. Metoda ta jest powszechnie stosowana, określona jako tania i skuteczna. Ponadto, leczenie sterydami o działaniu ogólnym obok diety jest podstawowym sposobem postępowania terapeutycznego w tej bardzo rzadkiej jednostce chorobowej. Zgodnie z opiniami eksperckimi alternatywą dla terapii azatiopryną w nieswoistym zapaleniu jelit u dzieci jest leczenie biologiczne. Na podstawie dokonanego przez analityka przeglądu literatury dodatkowo wnioskuje się, że chorobę IBD można leczyć również przy pomocy odpowiednio dostosowanej do potrzeb pacjenta diety. Ponadto wykazano skuteczność stosowania probiotyków w zapobieganiu nawrotom choroby. Dostępными i uznanymi w leczeniu lekami są natomiast mesalazyna i sulfasalazyna. Ponadto, leczenie chirurgiczne jest często stosowaną i zalecaną praktyką, gdy inne metody leczenia zawodzą.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie w raporcie uwzględniono najważniejsze artykuły przeglądowe dotyczące oceny klinicznej wskazanych substancji czynnych. Wyniki analizy są następujące:

Wnioski dotyczące stosowania prednizonu/prednizolonu w eozynofilowym zapaleniu jelit : Brak jest obecnie wystarczających badań wtórnych oraz badań pierwotnych o wysokiej jakości, które potwierdziłyby w sposób jednoznaczny efektywność prednizolonu lub prednizonu w leczeniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit. Choć odnaleziono badania wskazują na potencjalny wpływ tych leków na łagodzenie objawów choroby, to terapia ta stosowana jest jako terapia drugiego rzutu po nieprzynoszącej efektu zastosowanej diecie eliminacyjnej. Największa skuteczność tych leków dotyczyła eozynofilowego zapalenia przełyku. Co więcej, zauważono szybki nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia doustnymi steroidami. Leczenie musi być zatem kontynuowane przy pomocy innych leków bądź steroidów w mniejszych dawkach, o działaniu miejscowym. Autorzy odnalezionych publikacji podkreślają również, że długotrwałe stosowanie terapii steroidami predysponuje do wystąpienia większej ilości działań niepożądanych.

Wnioski dotyczące stosowania azatiopryny w chorobie nieswoistego zapalenia jelit: Brak jest obecnie wystarczającej ilości badań, które potwierdziłyby skuteczność azatiopryny w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit u dzieci. Niemniej jednak, badania na populacji osób dorosłych z chorobą nieswoistego zapalenia jelit sugerują, że terapia immunomodulatorami, w tym azatiopryną, może być terapią alternatywną dla osób opornych na leczenie kortykosteroidami, przynoszącą pewne korzyści w leczeniu choroby. Działanie azatiopryny jest tym większe im połączone jednocześnie z innymi terapiami (np. steroidami czy infliksymabem). Substancja ta charakteryzuje się jednak wolnym początkiem działania, a swoje pełne właściwości kliniczne rozwija dopiero po ok. 6-10 tygodniach. Stosowanie azatiopryny wiąże się również z wystąpieniem działań niepożądanych i nie gwarantuje zapobiegnięcia nawrotowi choroby po jej zaprzestaniu.

Wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowanych substancji: Nie odnaleziono żadnych badań, które opisywałyby niekorzystny wpływ prednizonu/prednizolonu w chorobie eozynofilowego zapalenia jelit. Wiadomo jednak, że długotrwałe stosowanie terapii kortykosteroidowej przyczynia się do wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zmiany skórne, upośledzone gojenie się ran, choroby oczu, owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, przyrost masy ciała, zmniejszona tolerancja glukozy czy opóźnienie prawidłowego wzrostu dzieci. Odnaleziono jedną metaanalizę, która badała wpływ azatiopryny na ryzyko powstania zmian nowotworowych u osób z chorobą nieswoistego zapalenia jelit. Choć analiza ta nie dotyczyła bezpośrednio grupy dzieci do 18 r.ż., to badania przeprowadzone na osobach dorosłych wskazują na czterokrotne zwiększone ryzyko zachorowania na chłoniaka u pacjentów leczonych azatiopryną, a chorujących na chorobę Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych, odnaleziono 12 rekomendacji w przedmiotowej sprawie. Podczas wyszukiwania nie odnaleziono żadnych polskich wytycznych. Ponadto, żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosiła się do stosowania prednizolonu w chorobie eozynofilowego zapalenia jelit. Opisane przez analityka rekomendacje dotyczyły prednizonu i azatiopryny. Odnalezione rekomendacje dotyczące prednizonu odnosiły się do jego zalecanego stosowania w chorobie eozynofilowego zapalenia przetyku. Rekomendacje dotyczące stosowania tej substancji w chorobie żołądka czy jelit pozostają nieznane. Prednizon jest dodatkowo zalecany w stosowaniu ostrych reakcji anafilaktycznych powstałych w wyniku silnych alergii pokarmowych, do których zaliczamy m.in. eozynofilowe zapalenie przetyku, żołądka oraz jelit. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami azatiopryna jest rekomendowana w leczeniu choroby Crohna u dzieci jako terapia łączona z glikokortykosteroidami. Jako monoterapia jest zalecana w utrzymaniu remisji choroby u pacjentów zależnych od lub opornych na terapię steroidową lub w przypadku występowania częstej ilości nawrotów choroby. W chorobie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego azatiopryna jest rekomendowana w utrzymaniu stadium remisji choroby, nie w początkowej jej fazie, i tylko wtedy gdy nie uzyskano poprawy stanu zdrowia pacjenta po innych zastosowanych terapiach o udowodnionej skuteczności (tj. kwasy 5-aminosalicylowe lub steroidy). Odnalezione rekomendacje podkreślają konieczność jednoczesnej kontroli poziomu TPMT w organizmie podczas stosowania azatiopryny, a także uwzględnienie możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-7/2013, Prednizon, Prednizolon, Azatiopryna we wskazaniach: eozynofilowe i nieswoiste zapalenie jelit u dzieci od 18 r.ż., 16 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 364/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: **aprepitantum**, **dexamethasonum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: **aprepitantum**, **dexamethasonum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: 1) dla **aprepitantu** we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem **doksorubicyny** i **cyklofosfamidu** – profilaktyka; 2) dla **deksametazonu** we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi), premedykacja przed stosowaniem **taksoidów (docetaksel i paklitaksel)** oraz **pemetreksedu** w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych.*

Uzasadnienie

*Wyniki badań klinicznych i codzienna praktyka potwierdzają skuteczność obu leków w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym. Oba leki są rekomendowane w wymienianych wskazaniach w zaleceniach klinicznych wielu towarzystw naukowych. W przypadku **aprepitantu** warunkiem dalszego finansowania jest zapewnienie efektywności kosztowej interwencji.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w zawiązku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **aprepitantum**, **dexamethasonum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną **aprepitant i **deksametazon**, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra**



Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
107	aprepitantum	Emend, kaps., 0,125 g ;0,08 g (1+2 tabl.) mg, 3 kaps. (1 x 0,125g + 2 x 0,08g), 5909990007387	8.0, Leki przeciwwymiotne - inne - aprepitant	Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka
325	dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl. , 0,5 mg, 20 tabl., 5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	Premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi)
326		Pabi-Dexamethason, tabl. , 1 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990170517		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby wymiotowania. Natomiast wymioty to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Stwierdzono, iż nudności i wymioty w następstwie chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Ich nasilenie jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Nieleczone wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na motywację pacjenta do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałych zaburzeń odżywiania.

Celem terapii profilaktycznej jest zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym ze stosowaniem chemioterapii bądź radioterapii. Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ponad 50% chorych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Deksametazon

Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym.

Mechanizm przeciwwymiotnego działania kortykosteroidów nie jest dokładnie poznany. Pewną rolę odgrywa przeciwobrzękowe działanie w obrębie OUN. W badaniach klinicznych wykazano, że dodanie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność. Kortykosteroidy wykazują aktywność w przypadku nudności i wymiotów typu ostrego i późnego.

Aprepitant

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii ekspertów można stwierdzić, że technologią opcjonalną dla schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, antagonistę receptora 5-HT₃ (tzw. setrony) oraz deksametazon w profilaktyce wczesnych lub opóźnionych wymiotów u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu jest

zastosowanie schematu obejmującego jedynie setrony oraz deksametazon, przy czym podkreślano, że nie jest to postępowanie optymalne zgodne z aktualną wiedzą oraz krajowymi i międzynarodowymi zaleceniami. Zaznaczono, że schemat dwulekowy cechuje się znamiennej niższą skutecznością.

W odniesieniu do stosowania deksametazonu w ocenianych wskazaniach, eksperci zgodnie stwierdzili, że nie ma dla niego alternatywy terapeutycznej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Aprepitant - wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu – profilaktyka

Autorzy odnalezionych przeglądów (Jin 2012, Dos Santos 2012, Basch 2011 - wytyczne ASCO 2011) zgodnie wskazują, iż schemat obejmujący aprepitant, 5-HT₃ RA oraz deksametazon jest skuteczny w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z podaniem chemioterapii o średnim bądź wysokim potencjale emetogennym.

Deksametazon - przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi)

Autorzy pracy Phillips 2010 wskazali, iż ogólna wiedza na temat najbardziej efektywnej terapii przeciwwymiotnej w populacji dzieci do 18 r.ż. jest niekompletna. Ponadto stwierdzają, iż wyniki przeglądu sugerują, że terapia z zastosowaniem antagonisty receptora 5-HT₃ z dodatkiem deksametazonu jest skuteczna u pacjentów do 18 r.ż. otrzymujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym.

Autorzy przeglądu Ionanidis 2000 stwierdzili, iż deksametazon jest skuteczny w ochronie przed wymiotami zarówno w fazie ostrej jak i opóźnionej.

W opinii autorów randomizowanego badania Wong 2006 dodatek deksametazonu do antagonistów 5-HT₃ może mieć korzystny wpływ na kontrolę nudności i wymiotów, związanych z radioterapią.

Uwagi analityków AOTM: W publikacjach Phillips 2010, Ionanidis 2000 uwzględniono wyniki badań obejmujące podanie dożylnie jak i doustnie deksametazonu. Natomiast w publikacji Wong 2006 droga podania leku nie została doprecyzowana.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej (zagraniczne: NCCN 2013, MASCC/ESMO 2013/2010, ASCO 2011 oraz polskie: PUO 2013) odnoszące się do profilaktyki oraz leczenia nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o średnim oraz wysokim potencjale emetogennym, a także radioterapii.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują trzy grupy leków stosowane w nudnościach i wymiotach, stosowane głównie w politerapii:

- antagoniści receptora 5-HT₃ (tzw. setrony – ondansetron, granisetron, tropisetron, ramosetron, dolasetron oraz palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon i metyloprednizolon);
- antagoniści receptora NK-1 (aprepitant i fosaprepitant).

We wszystkich wytycznych, w przypadku stosowania chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym rekomendowana jest trójlekowa terapia złożona z 5-HT₃, kortykosteroidu (wg. wszystkich odnalezionych wytycznych preferowany jest deksametazon) oraz antagonisty receptora NK-1 (aprepitant lub fosaprepitant – tylko w zagranicznych). Wytyczne PUO z 2013 roku wskazują, iż zasadność podawania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m² oraz schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i cyklofosfamidu.

W odniesieniu do chemioterapii o średnim potencjale emetogennym, wszystkie wytyczne rekomendują terapię dwulekową składającą się z: antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu (deksametazonu). Wytyczne PUO z 2013 roku wskazują, iż wyjątek stanowią schematy z doksorubicyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem (wysokie ryzyko wystąpienia NiW ostrych i późnych), w przypadku których zaleca się leczenie przeciwwymiotne identyczne ze stosowanym w chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym.

W przypadku chemioterapii o niskim potencjale emetogennym, wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie kortykosteroidu (deksametazonu).

W odniesieniu do nudności i wymiotów związanych z radioterapią, wytyczne zalecają stosowanie antagonistów receptora 5-HT₃ i kortykosteroidów. Wytyczne PUO z 2013 roku, wskazują, iż profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych - antagonistów receptora 5-HT₃ i kortykosteroidów - jest wskazane jedynie w przypadku RTH o wysokim potencjale emetogennym (w praktyce w napromienianiu całego ciała - TBI, ang. total body irradiation). W pozostałych przypadkach leczenie zapobiegawcze oparte na stosowaniu kortykosteroidów, metoklopramidu, leków przeciwhistaminowych, benzodiazepin oraz, w razie niepowodzenia, również inhibitorów receptora 5-HT₃ powinno być podejmowane jedynie u chorych, u których występują dolegliwości.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania deksametazonu ze środków publicznych we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych.

Odnaleziono natomiast dwie rekomendacje dotyczące finansowania aprepitantu, stosowanego w profilaktyce wczesnych lub opóźnionych wymiotów u osób dorosłych związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu. Jedna z nich była negatywna – kanadyjska z 2008 roku (CADTH 2008), natomiast druga z odnalezionych rekomendacji była pozytywna – australijska z 2006 roku (PBAC 2006).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-20/2013, 1. Aprepitant we wskazaniu: wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem doksorubicyny i cyklofosfamidu - profilaktyka; 2. Deksametazon we wskazaniach: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w zawiązku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi) oraz premedykacja przed stosowaniem taksoidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych., 12 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 365/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azytromycyna, karbocysteina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających azytromycynę we wskazaniu: mukowiscydoza.

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie karbocysteiny we wskazaniach: mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Stosowanie azytromycyny w mukowiscydozie uzasadniają dowody naukowe i rekomendacje międzynarodowych i polskich towarzystw naukowych oraz praktyka kliniczna.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania karbocysteiny w leczeniu mukowiscydozy lub stanów zapalnych oskrzeli u chorych poniżej 18 roku życia.

Brak jest wystarczających dowodów poświadczających skuteczność stosowania pochodnych L-cysteiny w mukowiscydozie u dzieci. Zgodnie z polskimi rekomendacjami podaje się mukolityki w celu upłynnienia wydzieliny oskrzelowej u chorych na mukowiscydozę. W Polsce dostępne są produkty lecznicze z acetylocysteiną lub ambroksolem zarejestrowane do stosowania w mukowiscydozie u dzieci powyżej 1 r.ż. (ambroksol) i od 2 r.ż. (acetylocysteina).

Brak wystarczających dowodów na skuteczność stosowania leków mukolitycznych w zapaleniu oskrzeli – szczególnie w ostrych stanach. Jest niewiele danych na temat stosowania karbocysteiny u dzieci poniżej 2.r.ż. Dostępne są opisy przypadków o pogorszeniu zaburzeń oddechowych i zwiększonym śluzotoku oskrzelowym u dzieci poniżej 2 roku życia po zastosowaniu doustnych mukolityków (karbocysteiny lub acetylocysteiny).

Leki mukolityczne bywają stosowane w przewlekłym zapaleniu oskrzeli ale lepsze działanie osiąga się podając je drogą wziewną

Przedmiot wniosku



Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne azytromycyna oraz karbocysteina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną azytromycyna, karbocysteina, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
166	Azithromycinum	Azibiot, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991054816	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
167		Azigen, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909990859887		
168		Azigen, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990859955		
169		Azimycin, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl., 5909991034313		
170		Azimycin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909991034412		
171		Azimycin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991035518		
172		Aziteva, Azithromycinum 123ratio, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990609925		
173		Azitrin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909990635641		
174		Azitrin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990635702		
175		AzitroLEK, tabl. powl., 0,25 g, 6 tabl. (1 blist.po 6 szt.), 5909990573738		
176		AzitroLEK, tabl. powl., 0,5 g, 3 tabl. (blist.), 5909990573752		
177		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, butelka 20ml (400mg), 5909990635320	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	
178		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, butelka 20ml (800mg), 5909990635337		
179		AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, butelka 30ml (1200mg), 5909990635344		
180		Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl. (blist.), 5909991087319	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
181		Azycyna, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl., 5909991098421		
182		Azycyna, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909991098520		
183		Bactrazol, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, 20 ml, 5909990073559	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	
184		Bactrazol, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 20 ml, 5909990073566		
185		Bactrazol, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990664672	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
186	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990740543			
187	Nobaxin, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl. (blist.), 5909991108625			
188	Nobaxin, tabl. powl., 250 mg, 6 tabl. (blist.), 5909991108724			
189	Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 2 tabl. (blist.), 5909991108830			
190	Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl. (blist.), 5909991108847			
191	Sumamed, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5ml, 1 but.a 20 ml (HDPE), 5909990742110	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego -	Mukowiscydoza	

			płynne postacie farmaceutyczne	
192		Sumamed, kaps. twarde, 250 mg, 6 kaps., 5909990742318	101.2, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
193		Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990742417		
194		Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 2 tabl., 5909990742424		
195		Sumamed, tabl. powl., 125 mg, 6 tabl. 5909990846214		
196		Sumamed Forte, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 1 but.a 20 ml (HDPE), 5909990742219	101.1, Antybiotyki makrolidowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	
197		Sumamed Forte, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5ml, 1 but.a 30 ml (HDPE), 5909990742226		
198		Zetamax, granulat o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g, 1 but.a 2g, 5909990707577		
246	Carbocis teinum	Mukolina, syrop, 50 mg/ml, 120 ml, 5909990032211	205.1, Leki mukolityczne - acetylocysteina	Mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli - u dzieci do 18 roku życia

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis, CF) to genetycznie uwarunkowane zaburzenie wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielniczych, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego. Występuje ona w populacji białej choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania w Europie 1/25 000-1/1 800 urodzeń, w Polsce 1/5 000. Bezobjawowi nosiciele to ok. 2-5% białej populacji. Natomiast populacja chorych na CF w Polsce to ok. 1 500 osób. Przyczyną choroby jest mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance reulator), który znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7. Zmiany chorobowe dotyczą transportu sodu i wody przez komórki gruczołów wydzielania zewnętrznego. Zmienia się skład chemiczny i właściwości fizyczne śluzu oskrzelowego. Nie stosuje się leczenia przyczynowego. Leczenie chorych na mukowiscydozę musi być kompleksowe i wielospecjalistyczne. Ze względu na wielonarządową ekspresję choroby obejmuje ono: leczenie żywieniowe; terapię niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki; profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej; leczenie powikłań CF.

Zapalenie oskrzeli

Ostre zapalenie oskrzeli (łac. bronchitis acuta) to ostre zakażenia układu oddechowego, przebiegające z kaszlem trwającym <3 tyg., któremu towarzyszą (bądź poprzedzają) symptomy ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. Jest rozpoznawane po wykluczeniu zapalenia płuc. Jest to najczęściej rozpoznawana choroba u osób zgłaszających się do lekarza z powodu kaszlu. Rozwija się ono u ok. 5% dorosłych, przy czym obserwuje się sezonowość zachorowań (najwięcej jest ich w okresie jesienno-zimowo-wczesnowiosennym). W USA pod koniec XX wieku współczynnik zachorowalności wynosił 50-60/ 1000 osób rocznie. Zachorowania na obturacyjne zapalenia oskrzeli są powszechne wśród niemowląt i małych dzieci, gdyż obejmują ok. 30% wszystkich dzieci w tej grupie wiekowej. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w różnych badaniach: ok. 20% dzieci do 1 r.ż. przeszło co najmniej 1 epizod obturacji; 33,5% dzieci do 3 r.ż. oraz 48,5% do 6 r.ż. zachorowało na tą chorobą; nawroty są zjawiskiem częstym i są obserwowane u 30-90% dzieci. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej. Trudno jest określić jednoznacznie przyczynę ostrego zapalenia oskrzeli. Najczęściej powodują je wirusy oddechowe, tj.: wirusy grypy A, grypy B, paragrypy, RSV, koronawirusy oraz rynowirusy. Ponadto u poniżej 10% chorych stwierdza się zakażenia bakteryjne (głównie: *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*).

W terapii ostrego zapalenia oskrzeli stosuje się:

- leczenie przyczynowe: leki przeciw grypowe (w przypadku chorych na grypę ze współistniejącymi objawami ostrego zapalenia oskrzeli), antybiotyki makrolidowe (tylko w przypadku chorych na ostre zapalenie oskrzeli w przebiegu krztuśca, bądź w czasie epidemii tej choroby);
- leczenie objawowe: leki przeciwgorączkowe i przeciwkaszlowe; β 2-mimetyki tylko w przypadku chorych z wyraźnymi objawami obturacji oskrzeli (brak dowodów na skuteczność zastosowania leków z tej grupy u pozostałych chorych na ostre zapalenie oskrzeli).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Azytromycyna (AZM)

Jest lekiem z grupy leków przeciwbakteryjnych do stosowania ogólnego, makrolidów (Kod ATC: J 01 FA 10). Jest to antybiotyk azalidowy, należącym do grupy antybiotyków makrolidowych. Blokuje ona przemieszczanie się łańcuchów peptydowych z jednej strony rybosomu na drugą poprzez przyłączenie do podjednostki 50S rybosomu. W rezultacie u wrażliwych organizmów zahamowana zostaje zależna od RNA synteza białka.

Większość produktów leczniczych ją zawierających jest wskazana do leczenia (w uogólnieniu do grup chorób): zakażeń górnych dróg oddechowych; ostrego zapalenia ucha środkowego; zakażeń dolnych dróg oddechowych; zakażeń skóry i tkanek miękkich oraz niepowikłanego zapalenia cewki moczowej i szyjki macicy wywołanej przez *Chlamydia trachomatis*;

Produkt leczniczy Zetamax jest wskazany do leczenia: ostrego bakteryjnego zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli; ostrego bakteryjnego zapalenia zatok; pozaszpitalnego zapalenia płuc; zapalenia gardła, zapalenia migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*;

Karbocysteina

Jest lekiem należącym do grupy leków mukolitycznych (kod ATC: R 05 CB 03). Karbocysteina to S-karboksymetylo-L-cysteina. Wykazano, iż u ludzi normalizuje ona czynności wydzielnicze nabłonka błony śluzowej dróg oddechowych, zmniejsza lepkość wydzieliny, ułatwia odkrztuszanie oraz zmniejsza częstotliwość napadów kaszlu.

Wskazania: leczenie wspomagające chorób układu oddechowego przebiegających z nadmiernym wytwarzaniem gęstej i lepkiej wydzieliny: zapalenie oskrzeli oraz mukowiscydoza (u chorych dorosłych). Pomocniczo w zapaleniu ucha środkowego.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianych wskazaniach: mukowiscydozie (w tym u dzieci do 18 r.ż.) oraz zapaleniach oskrzeli (u dzieci do 18 r.ż.), ze szczególnym uwzględnieniem opinii nadesłanych przez ekspertów klinicznych oraz w oparciu o odnalezione wytyczne praktyki klinicznej znajdują się:

- dla azytromycyny – w opinii ekspertów brak jest takich produktów leczniczych, ewentualnie mogłyby to być inne leki o działaniu przeciwzapalnym, tj.: glikokortykosteroidy systemowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, jednakże nie charakteryzują się one pełnym spektrum działania, jakie wywiera azytromycyna. W związku z powyższym stwierdzono, iż dla azytromycyny nie istnieje lek, który mógłby zostać uznany dla niej za komparator;
- dla karbocysteiny – inne leki o mukoaktywne, np.: ambroksol, acetylocysteina oraz bromheksyna.

Ambroksol należy do leków mukolitycznych. Zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, co zwiększa wytwarzanie surfaktantu płucnego i poprawia czynność rzęsek nabłonka układu oddechowego. W rezultacie zwiększa się ilość śluzu i poprawia się jego transport (klirens śluzowo-rzęskowy). Zwiększenie wydzielania śluzu i klirensu śluzowo-rzęskowego ułatwia natomiast odkrztuszanie i łagodzi kaszel.

Acetylocysteina jest pochodną cysteiny. Działa sekretolitycznie i sekretomotorycznie. Rozszczepia wiązania disiarczkowe w łańcuchach mukopolisacharydowych i powoduje depolimeryzację łańcuchów

DNA (w śluzie ropnym). W wyniku tego działania zmniejsza się lepkość śluzu. Ponadto acetylocysteina bierze udział w zwiększeniu syntezy glutationu, substancji istotnej dla detoksykacji szkodliwych czynników.

W odnalezionych ChPL leków zawierających zarówno ambroksol jak i acetylocysteinę odnaleziono zarejestrowane wskazania będące wskazaniami pozarejestracyjnymi dla karbocysteiny, omawianymi w niniejszym opracowaniu. Ponadto wszystkie opisane w raporcie przykładowe produkty lecznicze są zarejestrowane do stosowania u dzieci poniżej 18 r.ż. (w tym niektóre mogą być stosowane u dzieci już od 1 r.ż.).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library wyszukiwania opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych oraz metaanaliz) oraz artykułów poglądowych, do niniejszego opracowania ostatecznie włączono:

- 4 przeglądy systematyczne oraz jeden artykuł poglądowy, poświęcony stosowaniu antybiotyków makrolidowych (w tym głównie azytromycyny) w leczeniu mukowiscydozy
- jeden przegląd systematyczny, poświęcony wziewnym bądź doustnym pochodnym tiolowym
- jeden przegląd systematyczny, opisujący stosowanie acetylocysteiny i karbocysteiny, jako leczenia objawowego w ostrych zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych
- jedną publikację opisującą przypadki paradoksalnych oddechowych działań niepożądanych wśród dzieci po ekspozycji na doustne mukolityki (karbocysteinę oraz acetylocysteinę)

Ze względu na ograniczenia czasowe, w przypadku wyszukiwania dla stosowania azytromycyny w mukowiscydozie, zastosowano ograniczenie do metodyki wyszukiwanych publikacji – obejmujących jedynie przeglądy systematyczne oraz metaanalizy, ponadto zastosowano również automatyczny filtr ograniczający liczbę odnalezionych abstraktów do publikacji, opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Natomiast ze względu na małą liczbę odnalezionych abstraktów w odniesieniu do oceny karbocysteiny w obu wskazaniach nie zastosowano powyżej opisanych dodatkowych ograniczeń.

Azytromycyna w mukowiscydozie

Przegląd systematyczny *Southern 2012* został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu oceny hipotezy, iż u chorych na CF stosowanie antybiotyków makrolidowych powoduje: poprawę stanu klinicznego w porównaniu do placebo (PLC) lub innych antybiotyków oraz nie ma nieakceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Wyniki analizy skuteczności AZM vs. PLC:

- wykazano dla porównania AZM vs. PLC: stałą poprawę FEV1 (ang. forced expiratory volume in 1 second – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) na przestrzeni 6 mies. [MD w 6 mies.: 3,97% (95% CI: 1,74-6,19); n = 549, na podstawie 4 badań];
- u chorych, otrzymujący azytromycynę stwierdzono ok. 2-krotnie niższe ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby po 6 mies. leczenia [OR=1,96 (95% CI: 1,15-3,33)];
- wykazano istotny spadek zapotrzebowania na antybiotyki p.o. oraz zaobserwowano większy przyrost wagi u chorych, otrzymujących azytromycynę;
- leczenie azytromycyną związane było ze zmniejszoną identyfikacją *Staphylococcus aureus* w kulturach bakterii zasiedlających drogi oddechowe, jednakże wykazano również znaczny wzrost oporności bakterii na makrolidy.

Również w pozostałych włączonych opracowaniach wtórnych wykazano skuteczność stosowania azytromycyny w leczeniu mukowiscydozy. Poniżej zostały wypunktowane ich najważniejsze wnioski:

- terapia podtrzymująca azytromycyną skutkuje poprawą funkcji dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę. Stwierdzono, iż najniższa dawka AZM o udowodnionej skuteczności wynosi 22-30 mg/kg/tydz.;
- azytromycyna może być stosowana w mukowiscydozie z pozytywnymi skutkiem, niemniej jednak wciąż prowadzi się badania w celu określenia optymalnej jej dawki;

- stosowanie makrolidów, głównie azytromycyny (podawanej co 2. dzień), w leczeniu mukowiscydozy jest uzasadnione ze względu na przeciwwzpalne właściwości tego leku;
- długookresowe stosowanie AZM może poprawić funkcję płuc, szczególnie u chorych z zakażeniem *P. aeruginosa*. Brak jest dowodów na zwiększoną liczbę zdarzeń niepożądanych obserwowaną u chorych leczonych azytromycyną.

Karbocysteina w mukowiscydozie – u dzieci do 18 r.ż.

Przegląd systematyczny *Tam 2013* został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu ocenę skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa wziewnych lub doustnych związków będących pochodnymi tiolowymi, stosowanymi u chorych na mukowiscydozę. W wyniki powyższego przeglądu odnaleziono jedynie jedno badanie porównujące stosowanie doustnej karbocysteiny vs. doustny ambroksolu. Badanie to wykazało:

- brak istotnej różnicy w zmianie FEV1 pomiędzy grupami;
- brak istotnej różnicy dla TV (ang. tidal volume – pojemność oddechowa), PEF (ang. peak expiratory flow – szczytowy przepływ wydechowy), MEF25 (ang. Maximal Expiratory Flow - maksymalny przepływ wydechowy po wydechu 75% FVC) oraz MEF75 pomiędzy grupą chorych leczonych KCYS, a grupą pacjentów przyjmujących AMB.

Autorzy stwierdzili, iż nie zidentyfikowano dowodów uzasadniających stosowanie wziewnych, czy doustnych związków zawierających grupę tiolową (w tym karbocysteiny) u chorych na mukowiscydozę.

Karbocysteina w zapaleniu oskrzeli – u dzieci do 18 r.ż.

Przegląd systematyczny *Chalumeau 2013* został przygotowany przez The Cochrane Collaborarion, w celu oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, jak również określenia współczynnika korzyści do ryzyka stosowania acetylocysteiny i karbocysteiny jako leczenia objawowego w ostrych zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych. Karbocysteina (KCYS) była badana w 3 z 6 włączonych badań, w których uczestniczyło łącznie 288 chorych. Jedno z tych badań zaprojektowane było w celu oceny skuteczności KCYS (w dawce 200-300 mg/dzień) względem PLC, podawanych przez 7 dni w populacji chorych na ostre zapalenie oskrzeli. W obu badanych grupach stwierdzono redukcję objawów klinicznych (kaszlu, odkrztuszania, przekrwienia oskrzeli, duszności) oraz poprawę wyników badań czynnościowych płuc. Istotną różnicę pomiędzy KCYS vs. PLC wykazano jedynie dla:

- łatwości odkrztuszania [po 4 dniach leczenia ułatwienie odkrztuszania zgłaszało 69% chorych w grupie KCYS oraz 49% pacjentów w grupie PLC, RD=23% (95%CI: 1-47%)] oraz czynności płuc.

Podobne wyniki otrzymano w drugim badaniu, które przeprowadzono na chorych na astmę oskrzelową lub ostre zapalenie oskrzeli. W badaniu tym dla grupy chorych leczonych KCYS wykazano istotną statystycznie przewagę względem grupy pacjentów, otrzymujących PLC dla ogólnej oceny stanu choroby [RD=17% (95% CI: 3-31%)], świsu krtaniowego oraz łatwości odkrztuszania. Natomiast w 3 badaniu porównującym KCYS vs. PLC wykazano istotnie większą rzeczywistą poprawę dla ogólnego stanu chorego w grupie PLC względem grupy chorych przyjmujących KCYS. Jednakże badanie to było przeprowadzone na niewielkiej grupie chorych (30 pacjentów).

Bezpieczeństwo

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, których związek ze stosowaniem azytromycyny jest możliwy lub prawdopodobny, należą: jadłowstręt, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, głuchota, biegunka, ból brzucha, nudności, wzdęcia, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, bóle stawów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie liczby eozynofiliów, zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi. Ponadto zaznaczono, iż przyjmowanie azytromycyny może wiązać się z wydłużeniem czasu repolaryzacji serca i odstępu QT, co jest związane z ryzykiem rozwoju zaburzeń rytmu serca i zaburzeń typu torsade de pointes.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w analizowanych wskazaniach: mukowiscydoza oraz zapalenie oskrzeli wykonano niesystematyczne wyszukiwanie w następujących bazach informacji: National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network oraz TRIP Database. Przeszukano również strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką dotyczącą ww. wskazań oraz strony internetowe instytucji zajmujących się ochroną zdrowia (NICE, SIGN, KCE, NHMRC, USPSTF, AHRQ). Ostatecznie, do niniejszego opracowania włączono 5 wytycznych odnoszących się do metod leczenia mukowiscydozy oraz 4 opracowania dotyczące leczenia stanów zapalnych oskrzeli, zawierających informacje o stosowaniu mukolityków (w tym pochodnych L-cysteiny).

Na podstawie odnalezionych wytycznych stwierdzono, iż stosowanie azytromycyny w mukowiscydozie (CF), jest:

- rekomendowane do przewlekłego podawania chorym na CF od 6 r.ż., u których w drogach oddechowych stale stwierdza się obecność bakterii *P. aeruginosa* (w celu poprawy funkcji płuc oraz redukcję liczby zaostrzeń choroby);
- zalecane do rozważenia przewlekłego podawania u chorych na CF od 6 r.ż., u których nie stwierdza się stałej obecności bakterii *P. aeruginosa* w drogach oddechowych;
- rekomendowane do podawania razem z kolistyną lub tobramycyną, w postaci inhalacji w leczeniu zakażeń *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy;
- zalecane u chorych, których stan się pogarsza pomimo stosowania konwencjonalnego leczenia, zaś rekomendowane dawkowanie azytromycyny jest następujące: 10 mg/kg/dawkę jeżeli masa ciała < 15kg; 250 mg jeżeli < 40 kg, oraz 500 mg jeżeli > 40kg, przy dawkowaniu 3x/tydz (wytyczne CFT z 2009r.);
- zgodnie z polskimi wytycznymi zalecana dawka azytromycyny w mukowiscydozie to 5-10 mg/kg m.c./dobę (1 dawka na dobę).

Nie odnaleziono natomiast wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania karbocysteiny w leczeniu mukowiscydozy, czy stanów zapalnych oskrzeli u chorych poniżej 18 r.ż. Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi i artykułem poglądowym (odpowiednio dla poszczególnych ze wskazań):

- mukowiscydoza – brak jest wystarczających dowodów, poświadczających skuteczność stosowania m.in. doustnych pochodnych L-cysteiny (N-acetylocysteiny) w celu poprawy funkcji płuc, jakości życia oraz zmniejszenia liczby zaostrzeń u dzieci od 6 r.ż. chorych na mukowiscydozę. Jednakże zgodnie z polskimi opracowaniem mukolityki (do których należy karbocysteina) podaje się w mukowiscydozie w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej, natomiast część chorych odnosi korzyść z inhalacji N-acetylocysteiny lub ambroksolu.
- zapalenie oskrzeli – leki mukolityczne (ogólnie) nie są zalecane, z uwagi na niewystarczające dowody, wykazujące ich skuteczność (szczególnie w ostrych stanach zapalnych oskrzeli). Natomiast w przypadku przewlekłego zapalenia oskrzeli w wyniku zastosowania N-acetylocysteiny zaobserwowano redukcję nasilenia ogólnych objawów oraz wykazano, iż jej podawanie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby. Ponadto podkreślono fakt, iż skuteczność mukolityków jest większa gdy są podawane drogą wziewną.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, AOTM-OT-434-21/2013, Azytromycyna oraz karbocysteina, 10 grudnia 2013.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 366/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: hydrocortisonum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydrokortyzon we wskazaniu: leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory.

Uzasadnienie

Stosowanie preparatów zawierających hydrokortyzon w leczeniu miejscowym powikłań skórnych po chemio-, czy też radioterapii jest powszechnie uznanym sposobem postępowania w praktyce klinicznej. Eksperti wskazują na niskie koszty leczenia i brak leków zastępczych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **hydrocortisonum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną hydrokortyzon, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
523	hydrocortisonum	Hydrocortisonum AFP, krem, 0,01 g/1 g, 15 g, 5909990950317	55.0, Kortykosteroidy	Leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory
524		Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml, 20 ml, 5909990229215	do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania	

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.



Problem zdrowotny

Powikłania skórne u osób leczonych na nowotwory są niespecyficznym zespołem objawów o wielorakiej etiologii i patogenezie. Nie mają odrębnej klasyfikacji w ICD-10. Reakcje nadwrażliwości na leki o działaniu cytostatycznym występują z częstością ok. 5%. Niektóre leki obarczone są zdecydowanie większym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości (taksoidy, L-asparginaza) i mogą wymagać odpowiedniej premedykacji przed rozpoczęciem leczenia. Zapalenie błon śluzowych występuje u około 40% chorych poddawanych chemioterapii w standardowych dawkach i u około 80% chorych podczas chemioterapii wysokodawkowej lub leczenia skojarzonego (chemio- i radioterapia). Zmiany skórne pojawiające się w trakcie leczenia przeciwnowotworowego mogą być wywołane przez: nowotwory, zespoły paranowotworowe, leki cytostatyczne (chemioterapia), promieniowanie jonizujące (radioterapia), leki ukierunkowane molekularnie (bioterapia), inne leki, współwystępujące choroby skóry oraz choroby układowe, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze. Mechanizm powstania odczynu zapalnego błon śluzowych u chorych poddanych chemio- lub radioterapii jest podobny. Zmiany skórne dotyczą najczęściej skóry, twarzy, szyi, ramion i tułowia, natomiast rzadziej obejmują kończyny lub całe ciało. W odniesieniu do zapaleń błon śluzowych postępowanie obejmuje zarówno profilaktykę, jak i aktywne leczenie. Celem postępowania profilaktycznego jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłania i wydłużenie czasu do wystąpienia powikłań. Niepożądane objawy radioterapii zwykle pojawiają się w czasie leczenia, mogą osiągnąć swój szczyt w trakcie leczenia i ustąpić przed jego zakończeniem jako efekt stymulacji proliferacji. Zapalenie skóry może jednakże nie ustąpić do paru tygodni po zakończeniu terapii.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Hydrokortyzon zawarty w preparatach: Hydrocortisonum AFP i Laticort należy do grupy kortykosteroidów do stosowania miejscowego. Octan hydrokortyzonu (Hydrocortisonum AFP) jest syntetycznym kortykosteroidem o słabym działaniu przeciwzapalnym. Maślan hydrokortyzonu (Laticort) jest syntetycznym kortykosteroidem o umiarkowanie silnym działaniu przeciwzapalnym. Stosowane miejscowo wykazują działania przeciwzapalne, przeciwświądowe i obkurczające naczynia krwionośne. Hydrokortyzon należy ostrożnie stosować i unikać długotrwałego stosowania u dzieci (ze względu na większy niż u dorosłych stosunek powierzchni do masy ciała i zahamowanie czynności podwzgórze-przysadka-nadnercza i wystąpienia objawów niepożądanych np. zaburzenia wzrostu i rozwoju). Nie stosować długotrwale u chorych z cukrzycą. Ze względu na wchłanianie się przez skórę – istnieje ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych objawów niepożądanych kortykosteroidów, w tym zahamowania czynności kory nadnerczy, zmniejszenia stężenia kortyzolu we krwi, zespołu Cushinga – z tego powodu unikać podawania na duża powierzchnię skóry, rany, uszkodzenia skóry, stosowania w dużych dawkach, a także długotrwałego leczenia produktem. Ostrożnie stosować u pacjentów z łuszczycą (rozwój tolerancji, nawrót choroby, ryzyko wystąpienia uogólnionej łuszczycy krostkowej, ogólne działania toksyczne spowodowane zaburzeniem ciągłości skóry). Zgodnie z informacjami podanymi przez firmy Aflofarm oraz Valeant produkty lecznicze Hydrocortisonum AFP (podmiot odpowiedzialny: Aflofarm) oraz Laticort (podmiot odpowiedzialny: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA) nie są dopuszczone do obrotu poza Polską. Hydrocortisonum AFP jest stosowany miejscowo w: atopowym zapaleniu skóry, liszaju rumieniowatym, rumieniu wielopostaciowym, liszaju płaskim o nasilonym świądzie, łojotokowym zapaleniu skóry, różnych postaciach wyprysku, zwłaszcza w wyprysku zliszajowaciętym, łuszczycy owłosionej skóry głowy, łuszczycy zadawnionej, świerzbiączkach, kontynuacji leczenia silnie działającymi glikokortykosteroidami. Laticort jest stosowany miejscowo w leczeniu podostrych i przewlekłych, nie zakażonych stanów zapalnych skóry różnego pochodzenia, zwłaszcza o podłożu alergicznym, o średnim lub ciężkim nasileniu, które reagują na leczenie glikokortykosteroidami i przebiegają z uporczywym swędzeniem lub nadmiernym rogowaceniem. Jest wskazany w: łojotokowym zapaleniu skóry, atopowym zapaleniu skóry, liszaju pokrzywkowym, wyprysku kontaktowym alergicznym, rumieniu wielopostaciowym, toczniu rumieniowatym, łuszczycy zadawnionej, liszaju płaskim. Zwykle Laticort 0,1% w postaci płynu na skórę stosuje się w I fazie leczenia, przed zastosowaniem produktu Laticort 0,1% w postaci maści, który jest stosowany na łuszczące i suche zmiany na skórze.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych preparatów dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu – leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się: środki nawilżające, inne kortykosteroidy, kremy ochronne. Jeden z ekspertów podkreślił, że w zależności od stanu chorego i rodzaju nowotworu operacyjne leczenie nowotworów narządów wewnętrznych lub chemioterapia są najwłaściwszą metodą leczenia, gdyż w przypadku skutecznego leczenia nowotworów powikłania skórne w postaci skórnych zespołów paraneoplastycznych również ustępują. Inny ekspert stwierdził, że brak jest preparatów, które zastąpią hydrokortyzon.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano żadnego przeglądu systematycznego spełniającego przyjęte kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 1 badanie randomizowane porównujące maślan klobetazonu z 1% hydrokortyzonem w kontrolowaniu zapalenia skóry spowodowanego radioterapią. Należy jednak podkreślić, że pochodzi ono z roku 1979. Stwierdzono, że spośród dwóch badanych kremów, 1% hydrokortyzon jest lepszy od maślanu klobetazonu, gdyż w grupie z hydrokortyzonem było mniej ciężkich reakcji. Autorzy są zdania, że żaden z obu kremów nie powinien być stosowany jako terapia inicjująca. Kalamina i balsam taninowy są prawdopodobnie najlepszymi ogólnymi środkami do kontrolowania reakcji skórnych, chociaż 1% hydrokortyzon w kremie ma miejsce w leczeniu cięższych reakcji popromiennych lub małych obszarów wilgotnego łuszczenia naskórka. W przypadku stosowania produktu leczniczego na skórę powiek, niekiedy może wystąpić jaskra lub zaćma. Ogólnoustrojowe działania niepożądane charakterystyczne dla glikokortykosteroidów to m.in. zahamowanie czynności osi podwzgórze-prysadka-nadnercza, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu i rozwoju u dzieci, hiperglikemia, cukromocz. Występują one w przypadku długotrwałego stosowania produktu leczniczego, stosowania go na dużą powierzchnię skóry, pod opatrunkiem okluzyjnym lub w przypadku stosowania u dzieci.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz bibliograficznych i serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono następujące zestawy wytycznych:

- kanadyjskie wytyczne: BC Cancer Agency z 2012 r. oraz Radiation Therapy Sub-committee of the Nova Scotia Cancer Patient Education Committee z 2010 r. Odnoszą się one do stosowania hydrokortyzonu w zmianach skórnych u pacjentów po radioterapii;
- brytyjskie wytyczne St. James Institute of Oncology z 2008 r. odnoszące się do leczenia zmian skórnych po radioterapii a także wytyczne Surrey, West Sussex and Hampshire Cancer Network z 2009 r. oraz wytyczne Guidance for the Safe Use of Cytotoxic Chemotherapy in Grampian, Orkney and Shetland z 2005 r. odnoszące się do leczenia zmian skórnych po chemioterapii.

We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się aplikację 1% kremu z hydrokortyzonem w przypadku wystąpienia zmian skórnych spowodowanych chemio- lub radioterapią. Jednocześnie zwraca się uwagę na szereg ograniczeń w stosowaniu hydrokortyzonu: nie stosować hydrokortyzonu w przypadku podejrzenia infekcji skóry, ponieważ może on maskować objawy zakażenia i pogłębiać uszkodzenia skóry po radioterapii; unikać długotrwałego stosowania hydrokortyzonu, ponieważ może dojść do upośledzenia przepływu krwi w skórze; przerwać leczenie w przypadku pojawienia się wysięku z powierzchni skóry, wilgotnych obszarów zaczerwienionej skóry i zmian pęcherzopodobnych oraz bolesności z obrzękiem.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-10/2013, Hydrokortyzon we wskazaniu: leczenie skórnych powikłań u chorych na nowotwory, 12 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy



Opinia Rady Przejrzystości

nr 367/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną allopurinolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną - allopurinol we wskazaniach: hiperurykemia wtórna i objawowa oraz zespół zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu.

Uzasadnienie

Pomimo, że brak jest w najnowszym piśmiennictwie ocen wartości stosowania leku, to ma on ugruntowane miejsce w praktyce klinicznej. Allopurinol jest podstawowym lekiem stosowanym w hiperurykemii wtórnej i objawowej, niezależnie od zasadniczej choroby. Dotychczasowe doświadczenia dowiodły bezpieczeństwo długotrwałej terapii. Rekomendowany jest przez towarzystwa naukowe w profilaktyce wystąpienia hiperurykemii u chorych z ryzykiem ostrego rozpadu nowotworu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **allopurinolum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną **allopurinolum**, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
15	allopurinolum	Allopurinolum, Allupol, tabl. , 100 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990109418	145.0, Leki stosowane w leczeniu dny - allopurinol	Hiperurykemia
16		Allopurinolum, Milurit, tabl. , 100 mg, 50 tabl., 5909990163212		
17		Allopurinolum, Milurit, tabl. , 300 mg, 30 tabl., 5909990414819		



Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Allopurynol hamuje przemianę kwasu moczowego poprzez blokowanie aktywności oksydazy ksantynowej, utleniającej hipoksantynę do ksantyny i następnie ksantynę do kwasu moczowego, co w efekcie zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi i w moczu. Problem zdrowotny dotyczy hiperurykemii bez względu na główną jednostkę chorobową (np. dna moczanowa, TLS). Hiperurykemia jest to stan, w którym stężenie kwasu moczowego we krwi przekracza 7 mg/dl (420 $\mu\text{mol/l}$). Wartości prawidłowe wahają się między 3-7 mg/dl (180 – 420 $\mu\text{mol/l}$). Kwas moczowy stanowi końcowy produkt przemiany puryn. Pula kwasu moczowego w ustroju ludzkim wynosi średnio 1200 mg. Górna granica prawidłowego stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosi:

- u mężczyzn 5,2 mg/dl (310 $\mu\text{mol/l}$)
- u kobiet przed menopauzą 4,0 mg/dl (240 $\mu\text{mol/l}$)
- u kobiet po menopauzie 4,7 mg/dl (280 $\mu\text{mol/l}$)

Z hiperurykemią bardzo ściśle związana jest dna moczanowa (DM). DM jest zespołem objawów spowodowanych reakcją zapalną na obecność kryształów moczanu sodu w płynie stawowym i w tkankach. Najczęstszym umiejscowieniem zmian są stawy. Choroba początkowo ma charakter napadowy, w okresie późniejszym dochodzi do przewlekłych zmian zapalnych w stawach i objawów narządowych. Wyróżnia się dwa rodzaje hiperurykemii: pierwotną i wtórną (nabytą). Hiperurykemia pierwotna spowodowana jest genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami enzymów uczestniczących w przemianie puryn. Z kolei hiperurykemia nabyta może być wynikiem:

- zwiększonej podaży puryn w diecie – pokarmy o dużej zawartości białka, w szczególności podroby, buliony, ale także niektóre owoce morza, fruktoza;
- przyspieszonego rozkładu adenozyntrifosforanu (ATP) – w wyniku m. in. nadużywania alkoholu;
- zwiększonej podaży fruktozy – niektóre owoce i napoje owocowe;
- zwiększonego rozpadu nukleotydów w ustroju – m. in. w przebiegu chorób mieloi limfoproliferacyjnych, niedokrwistości hemolitycznej, czerwienicy prawdziwej, mononukleozy, a także pod wpływem działania radioterapii lub leków stosowanych u chorych na nowotwory złośliwe oraz związków immunosupresyjnych u osób po przeszczepieniu narządu (cyklosporyna);
- zmniejszonego wydalania kwasu moczowego przez nerki – m. in. u chorych z torbielowatością nerek, nefropatią spowodowaną zatruciem ołowiu;
- innych stanów – nadmierny wysiłek fizyczny, zawał serca, niewydolność oddechowa, padaczka, nadczynność przytarczyc, niedoczynność tarczycy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Allopurynol zawarty w produktach leczniczych Allupol oraz Millurit hamuje przemianę kwasu moczowego poprzez blokowanie aktywności oksydazy ksantynowej, utleniającej hipoksantynę do ksantyny i następnie ksantynę do kwasu moczowego, co w efekcie zmniejsza stężenie kwasu moczowego we krwi i w moczu i przeciwdziała hiperurykemii. Allopurynol zgodnie ze zleceniem oceniany miał być do stosowania we wskazaniach pozarejestacyjnych. Stwierdzić jednak należy, że hiperurykemia jest wskazaniem zarejestrowanym zarówno dla produktu leczniczego Allupol, jak i Millurit. Dotyczy to również zespołu zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu. Jednym z tych zaburzeń jest nadmierne uwalnianie kwasu moczowego, czyli hiperurykemia. W Polsce dostępny jest w formie tabletek. Najmniejsza stosowana dawka terapeutyczna wynosi 100 mg na dobę.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród innych technologii medycznych w ocenianych wskazaniach – hiperurykemia lub zespół zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych oraz informacjami z zaleceń i odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej znajdują się:

- nawadnianie + alkalizacja
- rasburykaza
- febuxostat

Rasburykaza jest wskazana w postaci preparatu Fasturtec. Leczenie i zapobieganie ostrej hiperurykemii w celu zapobiegania ostrej niewydolności nerek, u pacjentów z nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego z dużą całkowitą masą nowotworu i z ryzykiem szybkiego rozpadu lub zmniejszenia masy nowotworu po rozpoczęciu chemioterapii. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 25 października 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. produkt leczniczy Fasturtec dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach chemioterapii.

Febuxostat w postaci preparatu Adenuric jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe lub zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie). Produkt leczniczy Adenuric nie znajduje się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku analizy pełnych tekstów ostatecznie w raporcie uwzględniono najważniejsze artykuły przeglądowe dotyczące oceny klinicznej wskazanych substancji czynnych. Wyniki badania są następujące: Allopuryinol jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu hiperurykemii przy jednoczesnej kamicy dróg moczowych. Allopuryinol jest właściwym lekiem stosowanym w długotrwałym leczeniu mającym na celu obniżenia stężenia kwasu moczowego. W zapobieganiu nawracającej dny moczanowej u pacjentów z hiperurykemią, umiarkowana dawka allopuryinolu prowadzi do niższego ryzyka wystąpienia dny moczanowej. Allopuryinol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej, hamuje wytwarzanie kwasu moczowego, przez co zmniejsza jego stężenie we krwi i w moczu oraz ryzyko tworzenia złogów w nerkach. W związku z faktem, że allopuryinol zapobiega jedynie tworzeniu nowych cząsteczek kwasu moczowego, a nie rozkłada już istniejących jego skuteczność w korekcy już istniejących zaburzeń metabolicznych jest ograniczona, a lek ma zastosowanie głównie w ramach działań profilaktycznych u chorych z grupy pośredniego ryzyka wystąpienia TLS. Podstawą zapobiegania i leczenia TLS jest intensywne nawadnianie (2–3 l/m²/d), umożliwiające wydalanie nadmiaru kwasu moczowego, fosforanów i potasu. Podawanie leków diuretycznych jest wskazane dla utrzymania odpowiedniej diurezy, nie należy podawać ich chorym odwodnionym i/lub w przypadku niedrożności dróg moczowych. Alkalizacja moczu nie jest wskazana, ponieważ grozi precypitacją metabolitów kwasu moczowego i fosforanów wapnia w kanalikach nerkowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzonego przeszukiwanie baz bibliograficznych, serwisów internetowych instytucji i towarzystw naukowych. W polskojęzycznej literaturze medycznej odnaleziono rekomendacje dotyczące stosowanie allopuryinolu w profilaktyce wystąpienia hiperurykemii u chorych z pośrednim ryzykiem wystąpienia TLS. Wszystkie odnalezione wytyczne są zgodne, że allopuryinol jest podstawowym lekiem stosowanym w hiperurykemii bez względu na główną jednostkę chorobową (dna moczanowa, nowotwory). Najczęściej stosuje się go w profilaktyce wystąpienia hiperurykemii u chorych z pośrednim ryzykiem wystąpienia TLS.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-42/2013, Allopurinolum we wskazaniach: hiperurykemia lub zespół zaburzeń biochemicznych w przebiegu ostrego rozpadu nowotworu, 12 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 368/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną desmopresyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rady Przejrzystości uznaje za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych do stosowania doustnego zawierających substancję czynną desmopresyna w chorobie von Willebranda.

Uzasadnienie

W postaci donosowej jest do interwencja skuteczna, sprawdzona zmniejszająca konieczność stosowania drogich produktów krwiopochodnych i powinna być refundowana. Postać doustna nie jest rekomendowana w tym wskazaniu ze względu na niską skuteczność.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną desmopresyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną desmopresyna, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
323	Desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990068494	78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny	Choroba von Willebranda
324	Desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990068548		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia



25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Choroba von Willebranda to najczęstsza wrodzona skaza krwotoczna. Przyczyną tej choroby jest niedobór lub dysfunkcja osoczowego czynnika krzepnięcia krwi, zwanego czynnikiem von Willebranda (von Willebrand Factor – vWF). Pełni on w hemostazie podwójną rolę: uczestniczy w procesie adhezji płytek krwi w miejscu uszkodzenia. Objawy krwotoczne w chorobie von Willebranda zwykle dotyczą błon śluzowych i skóry (skaza ma charakter skórno-śluzówkowy). Należą do nich: krwawienia z nosa, krwotoczne miesiączki, nadmierne krwawienia po ekstrakcjach zębów, podbiegnięcia krwawe oraz krwawienia z dziąseł. W większości przypadków epizody krwotoczne mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie wymagają stosowania koncentratu krwinek czerwonych ani interwencji medycznej. Krwawienia zagrażające życiu (np. do ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego) mogą występować u chorych na typ 3 choroby von Willebranda, u niektórych chorych na typ 2 oraz w rzadkich przypadkach również u osób chorych na typ 1 choroby. Często spotykanym objawem są krwawienia z przewodu pokarmowego spowodowane angiodyspazją jelitową. Wylewy do stawów występują rzadko, choć mogą się pojawiać u pacjentów z głębokim niedoborem FVIII, głównie u chorych na typ 3 choroby von Willebranda. Nawracające wylewy do stawów mogą się stać przyczyną artropatii, której objawy są takie jak w przypadku hemofilii. Na przebieg kliniczny choroby mogą mieć wpływ choroby współistniejące oraz przyjmowane leki (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą nasilić objawy, a doustne środki antykoncepcyjne zmniejszyć tendencję do krwawień). Jednym z najważniejszych objawów choroby von Willebranda u kobiet są krwotoczne miesiączki. Badania kliniczne wskazują, że chorobę von Willebranda rozpoznaje się u 5–20% kobiet, u których stwierdza się krwotoczne miesiączki

Liczba chorych na chorobę von Willebranda w Polsce zarejestrowanych w rejestrze Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie wynosi 1035, co stanowi około 0,0027% populacji ogólnej (dane z 23.06.2008). Oznacza to, że u 200 000–500 000 osób w populacji polskiej choroba pozostaje nierozpoznana.

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) w osoczu. W zależności od stopnia niedoboru cz. VIII wyróżnia się postać: ciężką (około 50% przypadków) – cz. VIII <1% normy, umiarkowaną – cz. VIII 1-5% normy oraz łagodną – cz. VIII >5% i <50% normy. Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi około 7/100 tys. przypadków.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

W Polsce refundowany jest produkt leczniczy MINIRIN Melt zawierający desmopresynę, będącą strukturalnym analogiem naturalnego hormonu wydzielanego przez tylny płat przysadki mózgowej - argininowazopresyny. Zmiany w budowie chemicznej cząsteczki desmopresyny w porównaniu do argininowazopresyny polegają na dezaminacji cysteiny oraz zastąpieniu L-argininy D-argininą. Wynikiem tego jest znaczące wydłużenie działania przeciwdiuretycznego i całkowity brak działania naczynioskurczowego w stosowanych klinicznie dawkach.

Alternatywne technologie medyczne

We wnioskowanym wskazaniu nie są refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

DDAVP (desmopresyna, 1-deamino-8-D-argininowazopresyna) jest syntetyczną pochodną hormonu antydiuretycznego – wazopresyny. DDAVP uwalnia vWF zmagazynowany w komórkach śródbłonna poprzez działanie agonistyczne na receptor wazopresynowy V2. Pod wpływem tej substancji dochodzi również do szybkiego wzrostu aktywności FVIII w osoczu. DDAVP zwiększa ponadto uwalnianie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), który ulega jednak szybkiej inaktywacji przez inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1), w związku z czym nie dochodzi do nasilenia fibrylizy. Dożylnie podanie DDAVP osobom zdrowym oraz pacjentom chorym na chorobę von

Willebranda lub łagodną hemofilię A powoduje co najmniej 2–5-krotny wzrost aktywności vWF oraz FVIII w osoczu. Odpowiedź na lek jest znacznie mniej wyrażona u dzieci do 2. roku życia. DDAVP podaje się dożylnie w dawce 0,3 µg/kg w 30–100 ml 0,9% roztworu NaCl, we wlewie trwającym 30 minut. Maksymalny wzrost FVIII i vWF obserwuje się 30–90 minut po podaniu leku. W leczeniu mniejszych krwawień skuteczne może okazać się podanie DDAVP drogą donosową w dawce 150 µg przy masie ciała mniejszej niż 50 kg lub 300 µg przy masie ciała większej niż 50 kg, jednak w przypadku zabiegów operacyjnych i poważnych krwawień preferuje się drogę dożylną. DDAVP można również podawać podskórnie (w takich samych dawkach jak dożylnie). W Polsce nie jest aktualnie dostępny donosowy ani podskórny preparat DDAVP w odpowiedniej dawce do leczenia skaz krwotocznych (dostępny na polskim rynku donosowy preparat DDAVP stosowany w leczeniu moczówki prostej zawiera tylko 10 µg DDAVP na dawkę donosową). Doustna postać DDAVP jest nieskuteczna w leczeniu skaz krwotocznych. Skuteczność kliniczna DDAVP zależy w dużej mierze od osiągniętego wzrostu aktywności vWF lub FVIII. Przed rozpoczęciem leczenia DDAVP należy u każdego pacjenta wykonać test odpowiedzi na lek (przy braku aktywnego krwawienia), mierząc vWF:RCo i FVIII:C wyjściowo oraz godzinę po podaniu preparatu. U pacjentów słabo odpowiadających na leczenie należy dodatkowo rozważyć oznaczenie vWF: RCo i FVIII: C 2–4 godziny po podaniu leku, w celu określenia trwałości odpowiedzi (u niektórych chorych klirens vWF jest nasilony). Większość chorych na typ 1 choroby von Willebranda dobrze odpowiada na leczenie DDAVP. U chorych na typ 2 choroby von Willebranda po podaniu DDAVP dochodzi do wzrostu stężenia vWF, jednak pozostaje on nieprawidłowy czynnościowo. Z tego powodu DDAVP jest skuteczna jedynie u niewielkiej części chorych na podtyp 2A i 2M. Monitorując odpowiedź na leczenie, należy opierać się na korekcji vWF:RCo. W przypadku podtypu 2N okres półtrwania uwolnionego FVIII może być znacznie skrócony (nawet do 2 godzin). W przypadku podtypu 2B po podaniu DDAVP uzyskuje się mniejszy wzrost vWF:RCo niż w typie 1, a czas półtrwania vWF jest krótszy. Może również dojść do przejściowej małopłytkowości, co zwykle nie wiąże się jednak z krwawieniami ani tendencją do zakrzepicy. U pacjentów z podtypem 2B można rozważyć stosowanie DDAVP, mając na uwadze ryzyko małopłytkowości. Nie należy stosować DDAVP u chorych na typ 3 choroby von Willebranda, ponieważ prawie nigdy nie udaje się uzyskać istotnego klinicznie wzrostu vWF:RCo ani FVIII:C.

Bezpieczeństwo

Do częstych działań niepożądanych występujących po podaniu DDAVP należą uderzenia gorąca, przejściowe zmiany ciśnienia krwi, ból głowy i dolegliwości gastryczne. Rzadko stają się one przyczyną odstawienia leku. Podawanie leku może skutkować hiponatremią i zatrzymaniem wody w organizmie, dlatego zaleca się ograniczenie podaży płynów, a w niektórych sytuacjach również monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy. Obserwowano przypadki drgawek wywołanych hiponatremią, głównie u małych dzieci. Nie zaleca się stosowania DDAVP u dzieci do 2. roku życia. Opisywano rzadkie przypadki zawału serca u pacjentów z hemofilią A leczonych DDAVP, dlatego należy zachować ostrożność, stosując DDAVP u osób z grupy ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (zwłaszcza w starszym wieku). Ze względu na obserwowane działania niepożądane zwykle unika się stosowania DDAVP podczas zabiegów neurologicznych, okulistycznych oraz na naczyniach wieńcowych. Cięża nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania DDAVP, ponieważ wpływ tego leku na kurczliwość mięśniówki macicy jest znikomy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano 10 rekomendacji z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia desmopresyną pacjentów z chorobą von Willebranda wydanych przez: UK Haemophilia Centre 2013, OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man 2013, World Federation of Hemophilia 2012, The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU 2011), Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2009, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów 2008, Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre 2008, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI 2007).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-BP-430-3/2013, Desmopresyna w chorobie von Willebranda, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 369/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w leczeniu genetycznie uwarunkowanego niedoboru aktywności hydroksylazy tyrozyny (dystonii Segawy).

Uzasadnienie

Niedobór aktywności hydroksylazy tyrozyny jest przyczyną deficytu neuroprzebiegu dopaminergicznego manifestującego się dystonią Segawy, nazywaną też dystonią wrażliwą na lewodopę. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem objawów dystonicznych jak również objawów parkinsonowskich a także bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną na leczenie przy pomocy niewielkich dawek lewodopy.

Chociaż nie są dostępne badania wysokiej jakości potwierdzające skuteczność lewodopy w dystonii Segawy, to jednak doniesienia kliniczne słabszej jakości, a także standardy postępowania klinicznego jednoznacznie wskazują na jej użyteczność w tej chorobie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **levodopum + benserazidum** oraz **levodopum + carbidopum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków



spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
650	Levodopum + Benserazidum	Madopar, kaps., 12,5+50 mg, 100 kaps. , 5909990094912	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	Leczenie dystonii wrażliwej na lewodopę
651		Madopar, kaps., 100+25 mg, 100 kaps. , 5909990095018		
652		Madopar, tabl. , 50+200 mg, 100 tabl., 5909990095117		
653		Madopar, kaps., 50+200 mg, 100 kaps. , 5909990095216		
654		Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 12,5+50 mg, 100 tabl., 5909990748624		
655		Madopar, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100+25 mg, 100 tabl., 5909990748723		
656		Madopar HBS, kaps., 100+25 mg, 100 kaps. , 5909990377510		
657	Levodopum + Carbidopum	Nakom, tabl. , 250+25 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.), 5909990175215	168.0, Leki stosowane w chorobie Parkinsona - leki doustne zawierające lewodopa z inhibitorem dekarboksylazy	Leczenie dystonii wrażliwej na lewodopę
658		Nakom Mite, tabl. , 100+25 mg, 100 tabl., 5909990175314		
659		Sinemet CR 200/50, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200+50 mg, 100 tabl. (but.), 5909990020416		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Po chorobie Parkinsona, dystonia jest drugim co do częstości występowania zaburzeniem ruchowym. Polega na przetrwałych, powtarzających się skurczach mięśni powodujących skręcające ruchy różnych części ciała lub nieprawidłową postawę. Dystonia może obejmować wszystkie mięśnie szkieletowe, w tym mięśnie kończyn, mięśnie osiowe i mięśnie unerwiane przez nerwy czaszkowe. Dystonia pojawiająca się tylko w czasie ruchu dowolnego, np. przy mówieniu lub chodzeniu, nazywana jest dystonią kinetyczną, aktywowaną ruchem. Skurcze dystoniczne pojawiające się wyłącznie podczas wykonywania jednej, określonej czynności dowolnej są charakterystyczne dla kurczu pisarskiego i kurczu muzyków.

Dystonia wrażliwa na lewodopę (ang. dopa-responsive dystonia – DRD, Syndrom Segawa), po raz pierwszy opisana w 1976 r. przez Segawę i wsp., należy do grupy „dystonii plus”, w której oprócz nieprawidłowego napięcia mięśni oraz związanych z tym zaburzeń ruchu i postawy często występują objawy zespołu parkinsonowskiego. Schorzenie uwarunkowane jest genetycznie, w klasyfikacji dystonii dziedzicznych określane jako DYT 5, dziedziczone zwykle w sposób autosomalnie dominujący. Mutacja dotyczy genu dla GTP-cyklohydroksylazy I, zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 14. Penetracja genu wynosi około 30%, z wyraźną przewagą u kobiet (stosunek kobiety/mężczyźni = 2–4/1). Mutacja ta powoduje spadek stężenia tetrahydrobiopteryny – kofaktora hydroksylazy tyrozynowej i tryptofanowej. Znacznie rzadziej choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Mutacja dotyczy wówczas genu dla hydroksylazy tyrozyny (chromosom 11p). Wymienione enzymy uczestniczą w procesie syntezy dopaminy. Ich niedobór prowadzi do spadku jej stężenia, co jest przyczyną wystąpienia objawów choroby. W dystonii Segawy nie stwierdza się spadku liczby komórek produkujących dopaminę w istocie czarnej, aktywność

dekarboksylazy dopaminowej także jest prawidłowa lub nieznacznie obniżona. Zdolność wiązania receptorów prążkowania jest prawidłowa lub podwyższona.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Levodopum + Benserazidum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, Levodopa i inhibitor dekarboksylazy.

Kod ATC: N04 BA02

Produkt leczniczy Madopar

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 08.07.1981.

Każda tabletki, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej lub kapsułka produktu Madopar zawiera lewdopę i benzerazyd (w postaci chlorowodoru) w stosunku 4:1 (Levodopum + Benserazidum)

Mechanizm działania.

Choroba Parkinsona – Dopamina, która działa w mózgu jako neuroprzekaźnik, w zwojach podstawy mózgu pacjentów z chorobą Parkinsona występuje w niedostatecznej ilości. Levodopa (L-DOPA) jest bezpośrednim prekursorem w biosyntezie dopaminy. Ze względu na zdolność przenikania przez barierę krew-mózg, jest stosowana jako prolek w celu zwiększenia stężenia dopaminy, która nie ma zdolności penetracji tej bariery. Po wniknięciu do ośrodkowego układu nerwowego lewdopa jest metabolizowana do dopaminy przez dekarboksylazę aromatycznych L-aminokwasów.

Po podaniu L-DOPA ulega szybkiej dekarboksylacji do dopaminy zarówno w mózgu, jak i w tkankach pozamózgowych. Z tego powodu większa część L-DOPA staje się niedostępna dla zwojów podstawy mózgu, a utworzona obwodowo dopamina powoduje często działania niepożądane. Dlatego blokowanie pozamózgowej dekarboksylacji lewdopy jest bardzo korzystne. Można to osiągnąć przez równoczesne podawanie lewdopy i benzerazydu, inhibitora dekarboksylazy o działaniu obwodowym.

Produkt Madopar jest lekiem złożonym zawierającym obydwie substancje w stosunku 4:1 – który sprawdził się w badaniach klinicznych i w zastosowaniu terapeutycznym – i jest równie skuteczny jak większe dawki lewdopy podanej w postaci leku prostego.

Produkt jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

Nie wykazano, czy benzerazyd przenika do mleka matki. Dlatego nie należy karmić piersią w trakcie leczenia produktem Madopar, gdyż nie można wykluczyć wystąpienia wad rozwojowych układu kostnego dziecka.

Levodopum + Carbidopum

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona, Levodopa i inhibitor dekarboksylazy.

Kod ATC: N04 BA02

Produkt leczniczy Nakom

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 25.05.1999.

Każda tabletki zawiera 250 mg lewdopy (Levodopum) i 25 mg karbidopy (Carbidopum) w postaci karbidopy jednowodnej.

Produkt leczniczy Nakom Mite

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 25.05.1999.

Każda tabletki zawiera 100 mg lewdopy (Levodopum) i 25 mg karbidopy (Carbidopum) w postaci karbidopy jednowodnej.

Produkt leczniczy Sinemet CR200/50

Lek został pierwszy raz dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 19.05.1993.

1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 200 mg lewdopy i 50 mg karbidopy (Levodopum + Carbidopum), co odpowiada 50 mg karbidopy bezwodnej.

Karbidopa jest inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych w krążeniu obwodowym. Zapobiega metabolizmowi lewodopy do dopaminy w krążeniu obwodowym, zwiększając ilość lewodopy docierającej bezpośrednio do mózgu. Dzięki temu możliwe jest stosowanie mniejszych dawek lewodopy a tym samym zmniejsza się ilość i nasilenie działań niepożądanych.

Produkty zawierające lewodopę i karbidopę są przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji. Nie należy ich również stosować w trakcie karmienia piersią..

Alternatywne technologie medyczne

Brak komparatorów w wnioskowanym wskazaniu. Dystonia reagująca na lewodopę jako jedyna z dystonii reaguje na niskie dawki lewodopy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku wyszukiwania na stronach PubMed, EmBase(OVID) oraz Cochrane odnaleziono 5 publikacji włączonych do mniejszego opracowania: 2 opisy przypadku (Budrewicz 2006, Furuya 2006), 2 opisy serii przypadków (Tsao 2012, Yosunkaya 2011), 1 badanie obserwacyjne (Hwang 2001). Pozostałe odnalezione publikacje zostały uwzględnione w opisanych rekomendacjach klinicznych (Albanese 2006, Albanese 2011).

W ramach włączonych badań opisano diagnostykę, leczenie oraz jego efekty u 27 pacjentów. Wszyscy wykazywali zdecydowaną poprawę po zastosowaniu niewielkich dawek lewodopy. U części pacjentów pierwotna diagnoza była błędna i dopiero po niepowodzeniu zastosowanego schematu leczenia, lekarze prowadzący rozpoczęli terapię lewodopą.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat populacji chorych z dystonią reagującą na lewodopę. Pacjenci w trakcie leczenia przyjmują dawkę około 300 mg/dzień. Przy zastosowanie preparatu Nakom (250 mg L-dopa, 100 tab., najwyższa z dawek dostępnych na rynku, wysokość limitu finansowania 69,08 zł), koszt rocznej terapii jednego pacjenta wyniesie dla NFZ ok. 305 zł.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendację kliniczne dotyczące dystonii reagującej na lewodopę: Albanese 2006 oraz jej aktualizację Albanese 2011.

Lewodopa jest leczeniem z wyboru w przypadku pacjentów cierpiących na dystonię reagującą na lewodopę. Nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych na stosowanie tego leku w innych postaciach dystonii. Nie wykazano różnic w odpowiedzi na krótko i długotrwałe podawanie leku. Wiele badań bez grupy kontrolnej wskazuje na skuteczność lewodopy w dawkach od 100 mg/dzień do 750 mg/dzień w leczeniu parkinsonizmu i dystonii. Wykazano odwrotną korelację pomiędzy wielkością dziennej dawki a czasem trwania terapii.

Jeżeli w trakcie diagnostyki wystąpiła odpowiedź na lewodopę, powinna zostać włączona do leczenia. Wielkość dziennej dawki należy dostosować indywidualnie do siły objawów pacjenta.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasza Pasierskiego

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-18/2013, Stosowanie levodopum + benserazidum oraz levodopum + carbidopum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych., grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 370/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynną tizanidinum w zakresie wskazań
do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych
niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynną tizanidinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu stanów spastyczności związanych z chorobami demielinizacyjnymi i neurowyrodnieniowymi u dzieci.

Uzasadnienie

Przeciwspastyczne właściwości tyzanidyny zostały wykazane w badaniach na osobach dorosłych ze spastycznością będącą następstwem udaru mózgu, uszkodzenia rdzenia kręgowego oraz stwardnienia rozsianego. W chwili obecnej istnieje niewiele dowodów na skuteczność tyzanidyny u dzieci. Niemniej jednak w związku z faktem, że patofizjologiczny mechanizm spastyczności u osób dorosłych i u dzieci jest tożsamy, lek ten jest stosowany w praktyce klinicznej w leczeniu spastyczności u dzieci. Ponadto wyniki niewielkiego, randomizowanego badania klinicznego wskazują, że tyzanidyna skutecznie redukuje wzmożone napięcie mięśniowe i przyczynia się do poprawy funkcjonalnej w skali Ashwort u dzieci z porażeniem mózgowym. Ponadto według rekomendacji American Academy of Neurology, tyzanidyna stanowi jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu spastyczności u dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **tizanidinum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną tizanidinum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia



z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1206	Tizanidinum	Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg, 30 kaps., (3 blist.po 10 szt.), 5909990671410	144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe – tyzanidyna	Stany spastyczności związane z chorobami demielinizacyjnymi i neurozwyrodnieniowymi u dzieci

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Stany spastyczności

Spastyczność jest to zaburzenie ruchowe, charakteryzujące się wzmożeniem tonicznych odruchów ścięgnistych na rozciąganie (wzmożeniem napięcia mięśniowego) w zależności od szybkości rozciągania. Wynika to z odhamowania odruchu rozciągowego, jako składowej uszkodzenia motoneuronów na wyższym poziomie.

Spastyczności, określanej także napięciem typu szczyrkowego, towarzyszy zwykle niedowład lub porażenie z wygórowaniem odruchów ścięgnistych, obecnością odruchów patologicznych, stopotrząs, łącznie określane mianem tzw. zespołu neuronu górnego. Zespół górnego neuronu powstaje w wyniku uszkodzenia zstępujących dróg ruchowych (piramidowych) na poziomie kory ruchowej, pnia mózgu lub rdzenia kręgowego. Spastyczność ulega powolnej ewolucji w ciągu dni i tygodni od chwili uszkodzenia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tyzanidyna

Ośrodkowy agonista receptorów α_2 -adrenergicznych. Mechanizm działania polega na zmniejszaniu napięcia mięśniowego prawdopodobnie poprzez zwiększenie hamowania presynaptycznego motoneuronów. Hamuje uwalnianie aminokwasów pobudzających receptory N-metylo-D-asparaginianu (NMDA). Nie wpływa bezpośrednio na włókna mięśniowe i na przewodnictwo w płycie nerwowo-mięśniowej. Wykazuje umiarkowane ośrodkowe działanie przeciwbólowe. Zmniejsza opór mięśni towarzyszący ruchom biernym, zmniejsza wzmożone napięcie mięśni i klonus. Po podaniu p.o. lek ulega efektowi pierwszego przejścia, dostępność biologiczna wynosi ok. 34%, t_{max} – ok. 1 h; pokarm nie wpływa na farmakokinetykę tyzanidyny. W 30% wiąże się z białkami osocza. Ulega szybkiemu metabolizmowi w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. $t_{1/2}$ wynosi 2–4 h. Wydalanie następuje głównie z moczem w postaci metabolitów. Zastosowanie leku w postaci o przedłużonym uwalnianiu prowadzi do utrzymywania się stężeń terapeutycznych leku przez 24 h. U osób z niewydolnością nerek c_{max} i $t_{1/2}$ są większe.

Alternatywne technologie medyczne

Farmakoterapia obejmuje doustne stosowanie benzodiazepiny (diazepam, clonazepam, tetrazepam), baklofenu (lioresal), dantrolenu (dantrium), tyzanidyny (sirdalud) oraz baklofen dokanałowo w pompie lub leki podawane miejscowo – do mięśnia: toksyna botulinowa BTXA (Botox, Dysport), alkohol, fenol.

Leczenie stanów spastyczności obejmuje również leczenie chirurgiczne oraz rehabilitację, która jest terapią adiuwantową do farmakoterapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono trzy badania: jedno badanie RCT, jedno studium przypadku oraz jedno badanie obserwacyjne w którym porównywano skuteczność

baklofenu lub tizanidyny jako terapii adiuwantowej do stosowania toksyny botulinowej typu A w terapii spastyczności towarzyszącej chorobie demielinizacyjnej lub neurozwyrodnieniowej.

Wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania klinicznego, w którym udział wzięło 40 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 15 lat (średnia 4,1 lat) z porażeniem mózgowym. Pacjentów podzielono na dwie grupy: przyjmujących tyzanidynę w dawce 0,05 mg/kg/dzień (n=10) i placebo (n=30). Okres badania wyniósł 6 miesięcy. Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe: spastyczność, skala Ashwortha, skalę napięcia sylwetki (posture tone scale), skalę refleksu (reflex scale) oraz test funkcji wątroby. W grupie przyjmującej tyzanidynę zaobserwowano redukcję w spastyczności od drugiego tygodnia badania ($p=0,0001$) i utrzymywała się ona przez dalszy okres badania. Zaobserwowano również poprawę w skali napięcia sylwetki oraz skali refleksu ($p=0,0001$). Nie zaobserwowano działań niepożądanych, a poziom enzymów wątrobowych utrzymywał się na normalnym poziomie przez cały okres badania.

Studium przypadku Mukand J.A. 2004 opisuje przypadek nastolatki ze stwardnieniem rozsianym. Po terapii tyzanidyną, pacjentka uzyskała niezależność w poruszaniu się i nie wymagała bezpośredniego wsparcia przy poruszaniu się z pomocą balkonika. W momencie wypisu, pacjentka była w stanie wejść samodzielnie po schodach wykorzystując poręcz i wsparcie jednej osoby. Poprawę zaobserwowano również przy pozostałych aktywnościach dnia codziennego – mogła je wykonywać z minimalną pomocą z zewnątrz. Osiągnęła niezależność w przypadku ubierania się, mycia górnej części ciała oraz korzystaniu z toalety. W momencie przyjęcia do szpitala wymagała pomocy w kąpielach z wykorzystaniem ławki kąpielowej, natomiast przy wypisie była zdolna myć się samodzielnie pod kontrolą drugiej osoby. Zaobserwowaną poprawę odzwierciedla poprawa w wyniku skali FIM, który wzrósł z 83 punktów w momencie przyjęcia do szpitala, do 101 punktów w momencie wypisu po 8 dniach pobytu w szpitalu.

Stosowanie tyzanidyny u tej pacjentki przyczyniło się do znacznej poprawy funkcjonalnej.

Celem retrospektywnego badania Dai A.I. 2008 było porównanie skuteczności baklofenu i tyzanidyny podawanych jako terapia adiuwantowa przy terapii toksyną botulinową typu A pacjentów z porażeniem mózgowym i spastycznością mięśnia brzuchatego łydki. W badaniu analizowano dane od 30 pacjentów, którzy przyjmowali zastrzyki z toksyny botulinowej A przez okres 12 tygodni, oraz dodatkowo baklofen (n= 17, 57%) lub tyzanidynę (n=13, 43%). Po 3 miesiącach terapii zaobserwowano poprawę w wynikach skali oceny funkcjonalnej GMFM (Gross Motor Functional Measurement) na korzyść tyzanidyny ($76,63 \pm 5,88$ vs. $68,17 \pm 1,99$; $p<0,001$) oraz wynikach ankiety opiekunów ($70,23 \pm 4,76$ vs. $66,59 \pm 3,53$; $p=0,03$). Wyniki badania sugerują, iż łączne stosowanie toksyny botulinowej typu A i tyzanidyny jest bardziej skuteczne i bezpieczniejsze, niż łączne stosowanie toksyny botulinowej typu A i baklofenu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie udało określić się populacji docelowej i w związku z tym nie przeprowadzono oszacowania kosztów.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną publikację odnoszącą się do farmakoterapii spastyczności u dzieci i młodzieży z porażeniem mózgowym. Autorzy wytycznych opracowanych w oparciu o przegląd systematyczny rekomendują, iż stosowanie tyzanidyny może być rozważone w terapii spastyczności u dzieci z porażeniem mózgowym.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-15/2013, Propranolol i tyzanidyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, 13 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 371/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego – leczenie naczynek wczesnoniemowlęcych – u dzieci do 18 roku życia.

Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną propranololum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego profilaktyka migreny – u dzieci do 6 roku życia.

Uzasadnienie

Umiarkowanej i słabej jakości badania kliniczne i wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propranololu w leczeniu naczynek wczesnoniemowlęcych. Jednocześnie, pomimo, iż lek ten jest rekomendowany w praktyce klinicznej, dostępne wyniki badań klinicznych i przeglądów systematycznych nie potwierdzają jednoznacznie skuteczności propranololu w profilaktyce migreny u małych dzieci.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **propranololum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną propranololum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
909	propranololum	Propranolol WZF, tabl. , 10 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nioselektywne - do stosowania doustnego	Leczenie naczynek wczesnoniemowlęcych - u dzieci do 18 roku życia; Profilaktyka migreny - u dzieci do 6 roku życia; Naczyniaki płaskie, naczyniaki jamiste
910		Propranolol WZF, tabl. , 40 mg, 50 tabl. (2 blist.po 25szt.), 5909990112210		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Naczyniaki

Naczyniak to zaburzenie rozwojowe o charakterze nowotworu niezłośliwego wywodzącego się z włóścińcek, którego istotę stanowi proliferacja komórek śródbłonka i mastocytów.

Naczyniaki płaskie (*naevus flammeus, port wine naevus*)

Naczyniak płaski leży w poziomie skóry, jest często jednostronny, umiejscowiony głównie na karku i twarzy, występuje we wczesnym dzieciństwie. Zmiany o centralnej lokalizacji mogą ustępować samoistnie, jednostronne (brzeżne) utrzymują się trwale.

Naczyniaki płaskie jednostronne umiejscowione na twarzy wzdłuż przebiegu nerwu trójdzielnego mogą łączyć się ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym i jaskrą (zespół Sturge'a-Webera).

Naczyniaki płaskie umiejscowione na kończynie mogą być związane ze znacznym przerostem kości i tkanek miękkich oraz rozszerzeniami żyłakowatymi (zespół Klippela-Trenaunaya).

Naczyniaki jamiste (*haemangioma cavernosum*)

Zmiany są skórne (wyniosłe guzki) lub podskórne (*varietas subcutanea*), a najczęściej jest to postać mieszana. Wykwity guzowate są barwy sinoczerwonej, najczęściej umiejscawiają się na twarzy i owłosionej skórze głowy, niekiedy jednostronnie. Nierzadko usadawiają się również na błonach śluzowych jamy ustnej, powodując powiększenie języka (*macroglossia*) i obrzęk warg. Może dojść do zaników kostnych.

Występują we wczesnym dzieciństwie, powiększając się zazwyczaj wraz ze wzrostem dziecka. W 70% przypadków ustępują samoistnie, zwłaszcza w następstwie ucisku lub urazów mechanicznych, które powodują rozpad.

Rozległe naczyniaki jamiste u noworodków mogą być połączone z trombocytopenią, wywołaną zużyciem płytek krwi wskutek wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – zespół Kasabacha-Merritta. Trombocytopenia cofa się po ustąpieniu naczynek (samoistnie lub w wyniku leczenia).

Naczyniaki wczesnoniemowlęce (*wczesnodziecięce*)

Naczyniaki wczesnodziecięce to guzy charakteryzujące się wysoką aktywnością metaboliczną; ze wzmożoną wymianą komórek śródbłonka, komórek tucznych, fibroblastów i makrofagów w okresie proliferacji objawiająca się zmianami wielkości, kształtu, zabarwienia i spoistości; z nieuchronnie następującą fazą inwolucji, podczas której na skutek zmniejszenia aktywności metabolicznej guza dochodzi do jego stopniowego zaniku. Szczególną cechą naczynek jest ich gwałtowny wzrost w okresie noworodkowym, znacznie szybszy niż wzrost dziecka, rozpoczynający się w ciągu kilku tygodni po urodzeniu. Faza proliferacyjna trwa około 6 do 12, a nawet do 18 miesięcy. Kluczową rolę w tej fazie odgrywają czynniki wzrostu, takie jak podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), czy naczyniowy, śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), a także proteazy (urokinaza, kolagenaza typu IV) oraz cząsteczki adhezyjne. Komórki śródbłonka w danej lokalizacji zachowują się raczej jak w okresie embrionalnym, niż noworodkowym, namnażając się znacznie szybciej niż inne.

Częstość występowania naczynek sięga do 10% niemowląt (inne źródła: ok. 4-5%). U dziewczynek występują 2-5 razy częściej niż u chłopców. Liczba naczynek maleje z wiekiem, część z nich zanika, i po 10. rż. zostaje <10%.

W roku 2008 zanotowano w Polsce 414 000 żywych urodzeń, wśród których zmiany naczyniowe, przede wszystkim naczyniaki wczesnodziecięce, obserwowano u około 40 000 dzieci. Większość z nich nie wymaga leczenia, ale około 10-15% tych Dzieci potrzebuje leczenia specjalistycznego, ze względu na zagrażające zdrowiu lub życiu ciężkie zaburzenia czynności narządów, lokalizację, gwałtowne powiększanie się lub tendencję do krwawienia bądź owrzodzenia w okresie proliferacji. Sytuacja taka łącznie dotyczy około 4 000- 6 000 nowych pacjentów w każdym kolejnym roku.

Migrena

Migrena jest najczęstszym ostrym i nawracającym syndromem bólu głowy u dzieci. Charakteryzuje się okresowymi epizodami napadowego bólu głowy, połączonego z nudnościami, wymiotami i bólem brzucha.

Migrena występuje w każdym wieku i może wystąpić już w wieku niemowlęcym. W 50% przypadków choroba objawia się w wieku <20 lat.

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 rz., szybciej u płci żeńskiej niż męskiej. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30%).

Kliniczna i demograficzna charakterystyka migreny została oceniona w oparciu o ankietę przeprowadzoną na rodzicach dzieci w wieku 5-13 lat w Cleveland. Migrenę raportowano w 222 przypadkach na 2572 respondentów (8,6%). Wystąpienie migreny w wieku od 4 do 5 lat raportowano w 30,6% przypadków, a pozytywną historię rodzinną w 65,8%.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Propranolol

Propranolol jest kompetencyjnym antagonistą receptorów adrenergicznych beta1 i beta2. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas stosowania preparatu doustnie. Kompetencyjny antagonizm wobec receptorów beta został wykazany u ludzi poprzez równoległe przesunięcie w prawo krzywej zależności dawka-częstość rytmu serca dla beta agonisty, takiego jak izoprenalina. Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie inotropowo ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej niewydolności serca.

Alternatywne technologie medyczne

Naczyniaki

Alternatywne technologie medyczne w terapii naczyniaków obejmują: terapię laserem, glikokortykosteroidy (doustnie, dożylnie lub iniekcja bezpośrednio do zmiany), a także leczenie operacyjne.

Migrena

Wytyczne ANN/CNS 2004 jako leki stosowane w profilaktyce migreny wskazują cyproheptadynę, leki przeciwnadciśnieniowe (propranolol, klonidyna), leki przeciwdepresyjne (amitryptalinę, trazodon, pizotyfen), leki przeciwdrgawkowe (walproinian sodu+kwas walproinowy, topiramát, lewetyracetam), antagonistów wapnia (nimodypina, flunarazyna).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Propranolol w naczyniakach

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 4 badania wtórne oceniające skuteczność propranololu w leczeniu naczyniaków u dzieci. Badanie Spiteri Cornish 2011 oceniało stosowanie propranololu w terapii okołooocznych naczyniaków wczesnoniemowlęcych. Celem badania Izadapanah 2013 była ocena skuteczności propranololu w porównaniu do stosowania kortykosteroidów w terapii naczyniaków wczesnoniemowlęcych. Badanie Peridis 2011 oceniało stosowanie propranololu w terapii naczyniaków wczesnoniemowlęcych dróg oddechowych, natomiast w badaniu Marqueling 2013 populację stanowili pacjenci pediatryczni z naczyniakami.

Przegląd systematyczny Spiteri Cornish 2011 obejmował publikacje wydane do 4 tygodnia lutego 2011 roku. Do analizy włączono 19 badań w których udział wzięto łącznie 100 pacjentów z diagnozą okołooocznych wczesnodziecięcych naczynek włosowatych. Wiek pacjentów wynosił od 1 tygodnia do 18 miesięcy. Średnia wieku wyniosła 4,8 miesiąca. Propranolol podawano w dawce 1-3 mg/kg/dzień, a dawka 2 mg/kg/dzień była najczęściej stosowaną. Długość terapii wynosiła od 2 tygodni do 1 roku (średnia 6,9 miesiąca). We wszystkich analizowanych przypadkach, naczyniaki ustąpiły po 2-4 miesiącach leczenia. Poprawę lub ustąpienie zmian obserwowano w 96/100 przypadków. W 4 pozostałych przypadkach terapię propranololem przerwano z następujących przyczyn: obniżone ciśnienie (n=1), początek astmy (n=1), hipoglikemia (n=1), brak odpowiedzi na leczenie (n=1). Po zakończeniu leczenia, nawrót choroby wystąpił u 15% pacjentów, co w opinii autorów nie było związane z czasem trwania leczenia i wiekiem pacjenta. W 6 przypadkach ponownie zaczęto podawać propranolol przez 6-54 tygodni (średnio 9,3 tygodnia) i u wszystkich zaobserwowano dobrą odpowiedź na leczenie. Pozostałe przypadki nie wymagały podawania propranololu.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Izadapanah 2013 było porównanie skuteczności propranololu z kortykosteroidami w terapii naczynek wczesnoniemowlęcych. Spośród 1 162 zidentyfikowanych publikacji, do analizy włączono 56 artykułów (opublikowanych od 1965 do marca 2012), spośród których 40 spełniło kryteria włączenia do metaanalizy.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa propranololu włączono 35 badań, obejmujących 799 pacjentów o średnim wieku $12,4 \pm 6,2$ miesiąca. Spośród nich, u 600 pacjentów terapii poddano zmiany umiejscowione na głowie i szyi, a u pozostałych 199 pacjentów zmiany były umiejscowione na tułowie lub kończynach. Dawkowanie propranololu najczęściej wynosiło 2 mg/kg/dzień podzielone na trzy lub cztery dawki w ciągu doby. Czas trwania terapii był różny, zależał od częstości odpowiedzi i wynosił od 4 tygodni do 12 miesięcy. W wszystkich poza jednym badaniem, odsetek odpowiedzi był wyższy niż 90%. W jednym badaniu zaobserwowano 50% odsetek odpowiedzi, który wzrósł do 95% po kolejnych rzucie terapii. W sumie, u 98,9% pacjentów zaobserwowano ustąpienie naczynek po terapii propranololem. Do meta-analizy włączono 24 badania w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 97,3% ($I^2=68\%$; $p<0,0001$). U 96 z 699 pacjentów (13,7%) stosujących propranolol wystąpiły działania niepożądane. Porównanie terapii propranololem z terapią kortykosteroidami ukazało istotnie statystycznie większy odsetek odpowiedzi na korzyść propranololu (71,0% vs 97,3%; $p<0,0001$).

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą (Peridis 2011) była ocena skuteczności propranololu w terapii wczesnoniemowlęcych naczynek dróg oddechowych. W analizie uwzględniono 13 badań, opublikowanych do 1 września 2010 roku. Spośród włączonych do analizy publikacji, 10 raportowało wyniki studiów przypadków, 2 badań retrospektywnych i 1 badania obserwacyjnego. Sześć badań uzyskało ocenę 8 lub więcej gwiazdek w skali NOS.

Analiza objęła łącznie 36 pacjentów (3 chłopców, 30 dziewcząt, w przypadku jednego badania nie podano płci 3 pacjentów). Skuteczność terapii oceniano w oparciu o: ustąpienie objawów (8 badań), ocenę wizualną potwierdzającą redukcję rozmiaru naczyniaka (5 badań) oraz w jednym badaniu przy wykorzystaniu MRI.

Meta-analiza wyników 13 badań obejmujących 36 pacjentów ukazała skuteczność propranololu w terapii naczynek wczesnoniemowlęcych dróg oddechowych (OR=0,03; 95% CI: 0,01-0,12; $p<0,00001$).

W porównaniu do stosowania steroidów (7 badań, 15 pacjentów), propranolol okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy w terapii naczynek wczesnoniemowlęcych dróg oddechowych (OR=0,05; 95% CI: 0,00-0,24; $p=0,0002$).

W 5 badaniach (n=13 pacjentów) porównano skuteczność propranololu z laserem CO₂. Propranolol okazał się istotnie skuteczniejszy od terapii laserem (OR=0,03; 95% CI: 0,00-0,22; $p=0,0005$).

W 3 badaniach obejmujących populację 6 pacjentów porównano skuteczność stosowania propranololu z winkrystyną. Propranolol okazał się statystycznie istotnie skuteczniejszy od

winkrystyny w terapii naczynek wczesnoniemowłych dróg oddechowych (OR=0,04; 95% CI: 0,00-0,54; p=0,01).

Analiza wrażliwości wykazała zbliżone wyniki, gdy w meta-analizie uwzględniono: badania w których uczestniczyło ≥ 3 pacjentów (n=5) i badania o wysokiej jakości (n=6).

Średnia dawka propranololu w analizowanych badaniach wyniosła 2 mg/kg/dzień (zakres: 0,5-3 mg/kg/dzień). Średni okres terapii wyniósł 6 miesięcy (zakres: 1,5-10 miesięcy). Poprawę kliniczną obserwowano średnio po 3,8 dniach terapii (zakres: 24h-3 tygodnie).

Przegląd systematyczny Marqueling 2013 obejmował publikacje wydane od 12 czerwca 2008 do 15 czerwca 2012 roku. Do analizy włączono 41 badań w których udział wzięło łącznie 1 264 pacjentów z diagnozą naczynek wczesnodziecięcych. Spośród włączonych do analizy badań, 34 (83%) zostały opublikowane w latach 2011-2012. Badania opublikowane wcześniej to głównie małe studia przypadków, natomiast opublikowane w latach późniejszych obejmują większe badania retrospektywne i prospektywne badania kliniczne. Tylko jedno z włączonych badań było badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo.

Wiek pacjentów wynosił od 3 dni do 10 lat. Średnia wieku pacjentów w której rozpoczęto terapię wyniosła 6,6 miesiąca. Spośród włączonych do badań pacjentów, 74% było płci żeńskiej. Średnia dawka propranololu wyniosła 2,12 mg/kg/dzień (zakres 1-4 mg/kg/dzień). Zdecydowana większość pacjentów przyjmowała propranolol w dawce 2 mg/kg/dzień.

Średni odsetek odpowiedzi wyniósł 98% (82%-100%). W 29 badaniach (73%) raportowano 100% odsetek odpowiedzi. W włączonych badaniach wykorzystywano różne metody do oceny odpowiedzi na terapię propranololem. W większości badań, podstawową metodą była wizualna ocena zmian w kolorze i rozmiarze naczyniaka. Badania nad naczyniakami umiejscowionymi w okolicy oczodołu obejmowały pomiar astygmatyzmu. W jednym badaniu dotyczącym naczyniaka zlokalizowanego w drogach oddechowych, ocena leczenia obejmowała pomiar rozmiaru i stopnia stenozы dróg oddechowych. Odpowiedź na leczenie była najczęściej definiowana jako jakakolwiek poprawa pod wpływem terapii propranololem. Jedynie w czterech badaniach zastosowano kategoryzację odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do procentowego ubytku zmiany.

W badaniach oceniających odpowiedź na leczenie w określonych lokalizacjach, całkowity odsetek odpowiedzi był porównywalny i wyniósł 98% (115/117) dla naczynek okołoczodołowych, 100% (14/14) dla naczynek dróg oddechowych, 100% (24/24) dla naczynek twarzy i 97% (9/11) dla naczynek głowy i szyi.

W przypadku 29 badań były dostępne dane odnośnie remisji wzrostu naczynek po zakończeniu terapii propranololem. Wyniki tych badań wskazują, iż u 17% (119/708) pacjentów stwierdzono dowody nawrotu choroby, definiowanej jako nasilenie rozmiaru, koloru lub obu. Wiele z tych badań wskazało, że nawrót choroby nastąpił częściej u pacjentów, którzy ukończyli terapię propranololem przed ukończeniem 1 roku życia.

W analizie Spiteri Cornish 2011, efekty niepożądane raportowano w 26/100 przypadkach, jednakże większość z nich nie była na tyle poważna, by wymagała przerwania terapii lub zmiany dawkowania. Jedynie w 5 przypadkach przerwano podawanie propranololu. Efekty niepożądane obejmowały: niedociśnienie, zmęczenie, niedomykalność zastawki serca, astmę, bezsenność, pobudzenie, koszmary, silne pocenie, zimne dłonie, bradykardię, hipoglikemię, biegunkę oraz zaburzenia snu.

W przypadku opracowania Peridis 2011, efekty niepożądane związane z terapią propranololem zaobserwowano u 1 pacjenta, u którego stwierdzono obturację oskrzeli w pierwszym tygodniu terapii.

Analizie Marqueling 2013 przeprowadzona na 39 badaniach, raportowała 371 działań niepożądanych w grupie 1 189 pacjentów. Najczęstszym efektem niepożądany były zmiany w schemacie snu (n=136) i sinica trwała kończyn (akrocycanoza) (n=61). Zmiany w schemacie snu obejmowały zmęczenie, bezsenność, koszmary, niepokój i zaburzenia snu. Niskie ciśnienie krwi stwierdzono u 39 pacjentów, chociaż tylko u 5 było objawowe, z czego u 3 prezentowało się letargiem i wymagało tymczasowego obniżenia dawki lub przerwania terapii. Bradykardia nie była częsta i wystąpiła u 8 pacjentów, z czego u jednego objawiała się rozdrażnieniem i sennością. Hipoglikemię zaobserwowano u 4 pacjentów, spośród których u 1 obserwowano drgawki związane z hipoglikemią.

W jednym badaniu hipoglikemia wystąpiła u 2/28 pacjentów, z czego jeden z nich przyjmował równolegle prednizolon przy historii niewydolności nadnerczy, a u drugiego stwierdzono patologiczną odmowę przyjmowania pokarmów. Efekty niepożądane związane z układem oddechowym stwierdzono u 35 pacjentów, obejmujących szeroki zakres objawów – od powszechnych infekcji układu oddechowego (zapalenie oskrzelików, infekcje górnych dróg oddechowych) przez świszczący oddech i obturację oskrzeli, do rzadkich przypadków stridoru, niedrożności oddechowej i stereotypowej sekwencji zachowań, która występuje u dzieci jako odpowiedź na frustrację (składa się z silnego płaczu i następującego po nim bezdechu oraz sinicy; ang. cyanotic breath-holding spell). Zaobserwowano 41 efektów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, głównie zgagę i biegunkę. Dodatkowe efekty niepożądane obejmowały rozdrażnienie lub pobudzenie (n=12), nadmierne pocenie (n=2), wysypkę (n=3) i tymczasową hipotonię (n=3).

Propranolol w profilaktyce migreny - u dzieci do 6 roku życia

Odnaleziono jedno podwójnie zaślepienie badanie randomizowane oceniające skuteczność propranololu w porównaniu do walproinianu sodu w profilaktyce migreny u pacjentów pediatrycznych.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym udział wzięło 63 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do 15 lat. Celem badania była ocena skuteczności i tolerancji propranololu lub walproinianu sodu w profilaktyce migreny u dzieci.

Z wyjściowej grupy pacjentów, badanie ukończyło 60 osób (n=30 w obu grupach). W porównaniu do linii zerowej, częstość występowania bólów głowy uległa redukcji o ponad 50% u 83% pacjentów przyjmujących propranolol i u 63% pacjentów poddanych terapii walproinianem sodu (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami), natomiast w przypadku całkowitej redukcji częstości występowania bólów głowy w ciągu jednego miesiąca zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść propranololu (p=0,044). Średnia częstość występowania bólów głowy w ciągu jednego miesiąca uległa redukcji z $13,86 \pm 2,11$ do $4,23 \pm 3,24$ w grupie pacjentów przyjmujących propranolol i z $13,23 \pm 2,43$ do $t,83 \pm 4,04$ w grupie pacjentów przyjmujących walproinian sodu (istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami, p<0,01). Średnia długość trwania bólu głowy w ciągu tygodnia uległa redukcji z $9,9 \pm 7,4$ godzin, do $3,2 \pm 5,9$ godzin w grupie pacjentów przyjmujących propranolol i z $9,1 \pm 6,9$ godzin do $3,7 \pm 5,0$ godzin w grupie pacjentów przyjmujących walproinian sodu. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy oboma lekami, jednak w stosunku do stanu wyjściowego zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w długości trwania bólu głowy dla obu schematów terapeutycznych (p<0,002). Redukcję w nasileniu objawów bólu głowy o co najmniej 1 stopień zaobserwowano u 64% pacjentów przyjmujących propranolol i u 56% pacjentów przyjmujących walproinian sodu, a całkowite ustąpienie bólów głowy stwierdzono u 14% pacjentów w grupie propranololu u 10% pacjentów w grupie walproinianu sodu (wynik nie istotny statystycznie).

U pacjentów uczestniczących w badaniu zaobserwowano niewielką ilość efektów niepożądanych, które nie były poważne i były stosunkowo dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami w występowaniu działań niepożądanych. Efekty niepożądane u pacjentów przyjmujących propranolol obejmowały: krótkotrwałe zawroty głowy (n=1) oraz lekką bezsenność (n=2), które były dobrze tolerowane przez pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania rocznych kosztów stosowania przedmiotowych technologii dokonano na podstawie DDD z ostatniego Obwieszczenia MZ lub (jeśli nie było znane) WHO, ceny hurtowej brutto za 1 g substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach (dla propranololu na podstawie danych z literatury) oraz populacji opisanej w epidemiologii poszczególnych problemów zdrowotnych.

Przyjęto, że dawkowanie propranololu wynosi 2 mg/kg/dzień, a masa dziecka to 37 kg.

W wariantcie podstawowym, roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy wspólnej pacjenta i płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w wariantcie podstawowym, minimalnym i maksymalnym ok. 4,2 mln PLN, ok. 3,6 mln PLN i 5,25 mln PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Naczyniaki

Odnaleziono 2 publikacje odnoszące się do stosowania propranololu w terapii naczynek w populacji pediatrycznej. Publikacja Drolet 2013 jest konsensusem ekspertów przygotowanym w oparciu o dostępne dowody naukowe, natomiast publikacja Biesbroeck 2013 jest streszczeniem publikacji Drolet 2013, którą wykorzystano w niniejszym opracowaniu z powodu braku dostępu do pełnego tekstu publikacji oryginalnych rekomendacji. Autorzy rekomendują rozważenie terapii propranololem w sytuacji zagrożenia owrzodzeniem, upośledzeniem funkcji życiowych (oczy, drożność układu oddechowego) oraz trwałego osłabienia.

Migrena

Odnaleziono jedną publikację odnoszącą się do farmakoterapii migreny u dzieci i młodzieży. Wytyczne opracowano w oparciu o przegląd systematyczny. Autorzy konkludują, iż nie można wydać rekomendacji odnośnie stosowania propranololu i trazodonu w profilaktyce migreny z powodu istnienia sprzecznych dowodów dotyczących ich skuteczności.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-15/2013, Propranolol i tyzamidyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, 13 grudnia 2013r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 372/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego acyklowir w zakresie wskazań odmiennych niż określonych w ChPL-Zakażenia EBV i CMV u dzieci do 18 r życia.

Uzasadnienie

Acyklowir był stosowany w profilaktyce zakażeń CMV u biorców nerki i wątroby niskiego ryzyka jednak w badaniach porównawczych okazał się mniej skuteczny niż gancyklowir. Wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego oraz Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczącego postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusem cytomegalii u biorców przeszczepionych narządów z roku 2010, acyklowir nie jest produktem leczniczym stosowanym w profilaktyce farmakologicznej tych zakażeń. Z preparatów dostępnych w Polsce w profilaktyce uniwersalnej lub wybiórczej stosuje się gancyklowir lub walgancyklowir.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **aciclovirum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne acyklowir wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.



Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
3	Aciclovirum	Hascovir, tabl. , 800 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990835782	115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postaci do stosowania doustnego	Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV - u dzieci do 18 roku życia;
4		Hascovir, tabl. , 200 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991049515		
5		Hascovir, tabl. , 400 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909991052218		
6		Heviran, tabl. powl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840014		
7		Heviran, tabl. powl., 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840113		
8		Heviran, tabl. powl., 800 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990840229		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Zakażenia u pacjentów z neutropenią

Neutropenia to stan zmniejszenia liczby neutrofilów $<1500/\mu\text{l}$. Neutropenia może być wynikiem niedokrwistości aplastycznej, zakażeń wirusowych, chemioterapii i radioterapii, chorób autoimmunologicznych oraz działań niepożądanych leków. Cyprofloksacyna zalecana jest jako profilaktyka zakażeń bakteryjnych u chorych z grupy niskiego ryzyka z gorączką (i neutropenią) w schemacie łączonym z amoksycyliną i klawulaniumem. Nie zaleca się terapii profilaktycznej u chorych z neutropenią, u których nie wystąpiła gorączka.

Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem

Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne, jego spektrum działania jest szerokie. Jest on kluczowym elementem wielu skutecznych kombinacji leków w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, raków jajnika i guzów litych u dzieci. Stosowany jest często jako składnik terapii adjuwantowej po operacji raka piersi w połączeniu z metotreksatem (lub doksorubicyną) i fluorouracylem. Ze względu na silne właściwości immunosupresyjne cyklofosfamid jest również używany do zapobiegania odrzucaniu przeszczepu po transplantacji. Jest skuteczny w leczeniu chorób nienowotworowych związanych z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, takich jak ziarniniak Wagnera, reumatoidalne zapalenie stawów i zespół nerczycowy.

Zakażenia EBV i CMV – u dzieci do 18 roku życia

Zakażenie CMV wywołane jest przez DNA-cytomegalowirusa z rodziny Herpesviridae. Wirus powszechnie występuje w populacji ludzkiej. Wyróżnia się następujące postaci kliniczne choroby: wrodzona, perinatalna, zakażenie postnatalne u osób z prawidłową odpornością, zakażenie u dzieci z niedoborem odporności po przeszczepach i immunosupresji.

Leczenie zapobiegawcze przeciw CMV stosuje się przed przeszczepieniem oraz w 3 miesiące po przeszczepieniu z użyciem hiperimmunizowanej gamma-globuliny oraz acyklowiru (Kubicka 2008).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acyklowir (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe, dod ATC: D 06 BB, J 05 AB, S 01 AD) po wnikięciu do komórki zakażonej wirusem opryszczki acyklowir jest fosforylowany do postaci czynnej – trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru jest substratem polimerazy wirusowego DNA, hamując tym samym wbudowywanie się trójfosforanu deoksyguanozyny co prowadzi do przedwczesnego zakończenia replikacji wirusa. Acyklowir nie wpływa na metabolizm komórek gospodarza.

Cyprofloksacyna (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyk z grupy fluorochinolonów, kod ATC: J 01 MA, S 02 AX, S 02 AA, S 03 AA) zaburza replikację DNA bakterii w wyniku hamowania aktywności gyrazy DNA, co uniemożliwia zwijanie się nici DNA.

Sulfametoksazol + trymetoprym (Ko-trymoksazol) (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki, kod ATC: J 01 EE) oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

Cyprofloksacyna dostępna jest na rynku w postaci produktów sześciu różnych producentów. Cztery leki (Proxacin, Cipronex, Clphin, Cyprofloksacyna) posiadają rejestrację w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Jeden z nich (Ciprinol) posiada rejestrację w profilaktyce i zakażeniach u pacjentów z obniżoną odpornością, które jest wskazaniem szerszym niż przedmiotowe wskazanie. Jeden z leków (Cipropol) nie posiada rejestracji we wskazaniach zbieżnych z przedmiotowym.

Alternatywne technologie medyczne

Głównym komparatorem dla acyklowiru w przedmiotowych wskazaniach jest gancyklowir podawany dożylnie, substancja ta jednak nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce.

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna (znajduje się na liście refundacyjnej).

Głównym komparatorem dla cyprofloksacyny w przedmiotowych wskazaniach jest kotrymoksazol (znajduje się na liście refundacyjnej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią – cyprofloksacyna

Odnaleziono również przegląd systematyczny z metaanalizą Leibovici 2006 dotyczący skuteczności prowadzenia leczenia profilaktycznego wśród pacjentów z neutropenią. Autorzy wykazali, że stosowanie jakiejkolwiek profilaktyki antybiotykowej wiązało się z 34% obniżeniem współczynnika śmiertelności z jakiegokolwiek powodu; stosowanie pochodnych chinolonów wiązało się natomiast z 40% obniżeniem tegoż współczynnika (wyniki i.s.). Współczynnik RR dla epizodów gorączki neutropenicznej w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontroli dla całej populacji wyniósł 0,74 (95% CI: 0,69 – 0,78). Przeprowadzono również analizę w podgrupach z uwzględnieniem stosowania cyprofloksacyny (włączono 6 publikacji obejmujących łącznie 522 pacjentów). Współczynnik (cyprofloksacyna vs. kontrola) RR dla śmierci z jakiegokolwiek przyczyny w tej podgrupie wyniósł 0,32 (95% CI: 0,13 – 0,82) i był to wynik istotny statystycznie.

Wg ChPL do często występujących działań niepożądanych właściwych dla cyprofloksacyny należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności.

Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem – kotrymoksazol

Odnaleziono przegląd systematyczny Gupta 2008 oceniający skuteczność profilaktyki w kierunku Pneumocystis jirovecii u pacjentów z toczniem układowym leczonych cyklofosfamidem. Autorzy badania wskazali na niski odsetek występowania zakażeń oportunistycznych wśród pacjentów z toczniem układowym leczonych cyklofosfamidem (15,88 na 10 000 pacjentów z toczniem układowym), który w połączeniu z szerokim spektrum działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem kotrymoksazolu nie pozwala na jednoznaczne określenie korzyści stosowania profilaktyki w tej grupie chorych. Autorzy wskazują jednak na celowość stosowania profilaktyki kotrymoksazolem wśród pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka.

Wg ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych właściwych dla kotrymoksazolu należą: hiperkaliemia, granulocytopenia, leukopenia, trombocytopenia, jadłowstręt, nudności, biegunka. Często występuje wysypka skórna, świąd, bóle głowy.

Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV u dzieci do 18 roku życia - acyklowir

Odnaleziono jedną metaanalizę Couchoud 1998 oceniającą skuteczność profilaktyki cytomegalii u biorców przeszczepu organu unaczynionego. Do przeglądu włączono 13 prospektywnych badań randomizowanych, w których wzięło udział w sumie 1138 pacjentów pediatrycznych lub dorosłych: 585 w grupie interwencji (acyklowir i/lub gancyklowir) i 553 w grupie kontrolnej (placebo lub brak leczenia).

Profilaktyka cytomegalii związana była z istotnym statystycznie obniżeniem odsetka wystąpienia cytomegalii w porównaniu z grupą kontrolną oraz obniżeniem odsetka infekcji (wiremii). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości odrzucenia przeszczepu i śmiertelności.

Analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie obniżenie odsetka wystąpienia cytomegalii. Zastosowanie acyklowiru nie było związane ze uzyskaniem statystycznie istotnie mniejszego odsetka infekcji (wiremii), wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie w przypadku subpopulacji chorych po przeszczepieniu nerki.

Wg ChPL do często występujących działań niepożądanych właściwych dla acyklowiru należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności, bóle brzucha, wymioty; bóle stawów, zawroty głowy, zmęczenie, gorączka.

Skuteczność praktyczna

Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią – cyprofloksacyna

Odnaleziono badanie obserwacyjne Garnica 2013 oceniające skuteczność cyprofloksacyny w profilaktyce u pacjentów z gorączką neutropeniczną w porównaniu z placebo. Do badania włączono 329 pacjentów z neutropenią indukowaną chemioterapią. Pacjenci (n = 110) hospitalizowani do 2005 roku włącznie nie przyjmowali żadnego leczenia – grupa placebo. Pacjenci hospitalizowani w latach 2006 – 2008 (n = 219) przyjmowali cyprofloksacynę – grupa interwencji.

Wprowadzenie interwencji wiązało się z i. s. niższym współczynnikiem: wystąpienia gorączki neutropenicznej (73% vs. 93%); bakteriemii (22% vs. 33%); skrócenia czasu trwania antybiotykoterapii w dniach (p = 0,0002) i hospitalizacji w dniach (22 +/- 13,9 vs. 24 +/- 10,4;), odnotowano jednakże wyższą częstość stosowania antybiotyków z grupy karbapenemów (36% vs. 14%) podawanych w celu wyleczenia infekcji bakteryjnej.

Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV u dzieci do 18 roku życia – acyklowir

Odnaleziono analizę retrospektywną Bock 1997 populacji pediatrycznej (do 20 r.ż.) po przeszczepieniu nerki, u której zastosowano profilaktykę przeciwwirusową acyklowirem (doustnie) lub gancyklowirem (dożylnie). U pacjentów w grupie interwencji odnotowano istotne statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu cytomegalii w porównaniu z grupą kontrolną (brak leczenia). Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie w analizie subpopulacji w podziale na zastosowaną interwencję (Bock 1997).

Odnaleziono również jedną analizę retrospektywną Birkeland 1998, do której włączono populację 170 pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych (średnia wieku 37,9, zakres (3 – 66 lat) po przeszczepieniu nerki. Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę acyklowirem: 800 mg przed transplantacją, a następnie 800 mg/4xdobę przez 3 miesiące po transplantacji. W publikacji raportowano wystąpienie 51 infekcji (wiremii) CMV (30%) oraz 6 pierwotnych infekcji EBV (3,5%) i 50 reaktywacji infekcji EBV (29%). Wśród 51 pacjentów z infekcją CMV, infekcja EBV o charakterze pierwotnym rozwinęła się u 1 pacjenta, a reaktywacja infekcji rozwinęła się u 21 pacjentów. Reaktywacja dotyczyła pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała anti-EBV przed transplantacją.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania cyprofloksacyny, acyklowiru, sulfametoksazolu+trimetoprimu w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych. Szacunkowe roczne koszty finansowania z perspektywy płatnika publicznego ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą: acyklowir – ok. 1,4 mld zł; cyprofloksacyna – ok. 200 tys. Ze względu na brak danych na temat liczebności populacji chorych leczonych cyklofosfamidem nie przeprowadzono oszacowania dla sulfametoksazolu + trimetoprimu.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi górną granicę oszacowania.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną przygotowaną na podstawie przeglądu literatury odnoszącą się do profilaktyki i leczenia cytomegalii u pacjentów pediatrycznych po przeszczepie, wskazującą na brak skuteczności profilaktyki acyklowirem w przypadku pacjentów CMV-seropozytywnych otrzymujących muromonab, CD3 lub preparaty antylimfocytowe oraz pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po transplantacji narządu unaczynionego. Rekomendacja nie wskazuje jednoznacznie na skuteczność zastosowania acyklowiru w profilaktyce cytomegalii. Rekomendacja nie odnosi się do użycia acyklowiru w leczeniu cytomegalii.

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące zapobiegania zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Wytyczne American Society of Clinical Oncology z 2013 r. rekomendują doustne stosowanie fluorochinolonów w profilaktyce przeciwbakteryjnej. Wszystkie pozostałe, pozytywnie odnoszą się do zastosowania cyprofloksacyny w leczeniu profilaktycznym w neutropenii oraz gorączce neutropenicznej u pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie antybiotyków β -laktamowych. Rekomenduje się stosowanie cyprofloksacyny w schematach złożonych z innymi antybiotykami.

Ponadto odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki kotrymetoksazolem, wskazujące na jego skuteczność obniżaniu częstości występowania chorób górnych dróg oddechowych u pacjentów z chorobą Wegnera.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-13/2013, Acyklowir, cyprofloksacyna, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych , grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 373/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: ciprofloxacynum w zakresie
wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania
odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego ciprofloxacynum w zakresie wskazań odmiennych niż określonych w ChPL-Zakażenia u pacjentów z neutropenią .

Uzasadnienie

Cyprofloksacyna, zarówno w przeglądzie systematycznym z metaanalizą (Leibovici 2006) jak i w badaniu oceniającym skuteczność praktyczną (Garnica 2013) okazała się cenną opcją terapeutyczną w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Zastosowanie cyprofloksacyny w tym wskazaniu wiązało się z niższym współczynnikiem wystąpienia gorączki neutropenicznej, bakteriemii i skróceniem czasu antybiotykoterapii i hospitalizacji. Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące zapobiegania zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Wytyczne American Society of Clinical Oncology z 2013 r. rekomendują doustne stosowanie fluorochinolonów w profilaktyce przeciwbakteryjnej. Wszystkie pozostałe, pozytywnie odnoszą się do zastosowania cyprofloksacyny w leczeniu profilaktycznym w neutropenii oraz gorączce neutropenicznej u pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie antybiotyków β -laktamowych. Rekomenduje się stosowanie cyprofloksacyny w schematach złożonych z wankomycyną .

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **ciprofloxacynum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.



Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne cyprofloksacyna wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
296	Ciprofloxacinum	Ciphin 500, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990499113	105.0, Chinolonowe leki przeciwbakteryjne - fluorochinolony do stosowania doustnego 105.0,	Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią
297		Ciprinol, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl., 5909990066216		
298		Ciprinol, tabl. powł., 250 mg, 10 tabl., 5909990066414		
299		Cipronex, tabl. powł., 250 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990308514		
300		Cipronex, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990334964		
301		Cipropol, tabl. powł., 250 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990308712		
302		Cipropol, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl. (2 blist.po 5 szt.), 5909990729012		
303		Cyprofloksacyna 500 mg, tabl. , 500 mg, 10 tabl. , 5909990338030		
304		Proxacin 250, tabl. powł., 250 mg, 10 tabl. (blist.) 5909991033514		
305		Proxacin 500, tabl. powł., 500 mg, 10 tabl. (blist.), 5909991033613		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Zakażenia u pacjentów z neutropenią

Neutropenia to stan zmniejszenia liczby neutrofilów $<1500/\mu\text{l}$. Neutropenia może być wynikiem niedokrwistości aplastycznej, zakażeń wirusowych, chemioterapii i radioterapii, chorób autoimmunologicznych oraz działań niepożądanych leków. Cyprofloksacyna zalecana jest jako profilaktyka zakażeń bakteryjnych u chorych z grupy niskiego ryzyka z gorączką (i neutropenią) w schemacie łączonym z amoksycyliną i klawulaniumem. Nie zaleca się terapii profilaktycznej u chorych z neutropenią, u których nie wystąpiła gorączka.

Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem

Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne, jego spektrum działania jest szerokie. Jest on kluczowym elementem wielu skutecznych kombinacji leków w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, raków jajnika i guzów litych u dzieci. Stosowany jest często jako składnik terapii adjuwantowej po operacji raka piersi w połączeniu z metotreksatem (lub doksorubicyną) i fluorouracylem. Ze względu na silne właściwości immunosupresyjne cyklofosfamid jest również używany do zapobiegania odrzucaniu przeszczepu po transplantacji. Jest skuteczny w leczeniu chorób nienowotworowych związanych z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, takich jak ziarniniak Wagnera, reumatoidalne zapalenie stawów i zespół nerczycowy.

Zakażenia EBV i CMV – u dzieci do 18 roku życia

Zakażenie CMV wywołane jest przez DNA-cytomegalowirusa z rodziny Herpesviridae. Wirus powszechnie występuje w populacji ludzkiej. Wyróżnia się następujące postacie kliniczne choroby: wrodzona, perinatalna, zakażenie postnatalne u osób z prawidłową odpornością, zakażenie u dzieci z niedoborem odporności po przeszczepach i immunosupresji.

Leczenie zapobiegawcze przeciw CMV stosuje się przed przeszczepieniem oraz w 3 miesiące po przeszczepieniu z użyciem hiperimmunizowanej gamma-globuliny oraz acyklowiru (Kubicka 2008).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acyklowir (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe, dod ATC: D 06 BB, J 05 AB, S 01 AD) po wnikięciu do komórki zakażonej wirusem opryszczki acyklowir jest fosforylowany do postaci

czynnej – trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru jest substratem polimerazy wirusowego DNA, hamując tym samym wbudowywanie się trójfosforanu deoksyguanozyny co prowadzi do przedwczesnego zakończenia replikacji wirusa. Acyklowir nie wpływa na metabolizm komórek gospodarza.

Cyprofloksacyna (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyk z grupy fluorochinolonów, kod ATC: J 01 MA, S 02 AX, S 02 AA, S 03 AA) zaburza replikację DNA bakterii w wyniku hamowania aktywności gyrazy DNA, co uniemożliwia związanie się nici DNA.

Sulfametoksazol + trymetoprym (Ko-trymoksazol) (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki, kod ATC: J 01 EE) oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

Cyprofloksacyna dostępna jest na rynku w postaci produktów sześciu różnych producentów. Cztery leki (Proxacin, Cipronex, Clphin, Cyprofloksacyna) posiadają rejestrację w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Jeden z nich (Ciprinol) posiada rejestrację w profilaktyce i zakażeniach u pacjentów z obniżoną odpornością, które jest wskazaniem szerszym niż przedmiotowe wskazanie. Jeden z leków (Cipropol) nie posiada rejestracji we wskazaniach zbieżnych z przedmiotowym.

Alternatywne technologie medyczne

Głównym komparatorem dla acyklowiru w przedmiotowych wskazaniach jest gancyklowir podawany dożylnie, substancja ta jednak nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce.

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna (znajduje się na liście refundacyjnej).

Głównym komparatorem dla cyprofloksacyny w przedmiotowych wskazaniach jest kotrymoksazol (znajduje się na liście refundacyjnej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią – cyprofloksacyna

Odnaleziono również przegląd systematyczny z metaanalizą Leibovici 2006 dotyczący skuteczności prowadzenia leczenia profilaktycznego wśród pacjentów z neutropenią. Autorzy wykazali, że stosowanie jakiegokolwiek profilaktyki antybiotykowej wiązało się z 34% obniżeniem współczynnika śmiertelności z jakiegokolwiek powodu; stosowanie pochodnych chinolonów wiązało się natomiast z 40% obniżeniem tegoż współczynnika (wyniki i.s.). Współczynnik RR dla epizodów gorączki neutropenicznej w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontroli dla całej populacji wyniósł 0,74 (95% CI: 0,69 – 0,78). Przeprowadzono również analizę w podgrupach z uwzględnieniem stosowania cyprofloksacyny (włączono 6 publikacji obejmujących łącznie 522 pacjentów). Współczynnik (cyprofloksacyna vs. kontrola) RR dla śmierci z jakiegokolwiek przyczyny w tej podgrupie wyniósł 0,32 (95% CI: 0,13 – 0,82) i był to wynik istotny statystycznie.

Wg ChPL do często występujących działań niepożądanych właściwych dla cyprofloksacyny należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności.

Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem – kotrymoksazol

Odnaleziono przegląd systematyczny Gupta 2008 oceniający skuteczność profilaktyki w kierunku *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z toczeniem układowym leczonych cyklofosfamidem. Autorzy badania wskazali na niski odsetek występowania zakażeń oportunistycznych wśród pacjentów z toczeniem układowym leczonych cyklofosfamidem (15,88 na 10 000 pacjentów z toczeniem układowym), który w połączeniu z szerokim spektrum działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem kotrymoksazolu nie pozwala na jednoznaczne określenie korzyści stosowania profilaktyki w tej grupie chorych. Autorzy wskazują jednak na celowość stosowania profilaktyki kotrymoksazolem wśród pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka.

Wg ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych właściwych dla kotrymoksazolu należą: hiperkaliemia, granulocytopenia, leukopenia, trombocytopenia, jadłowstręt, nudności, biegunka. Często występuje wysypka skórna, świąd, bóle głowy.

Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV u dzieci do 18 roku życia - acyklowir

Odnaleziono jedną metaanalizę Couchoud 1998 oceniającą skuteczność profilaktyki cytomegalii u biorców przeszczepu organu unaczynionego. Do przeglądu włączono 13 prospektywnych badań randomizowanych, w których wzięło udział w sumie 1138 pacjentów pediatrycznych lub dorosłych: 585 w grupie interwencji (acyklowir i/lub gancyklowir) i 553 w grupie kontrolnej (placebo lub brak leczenia).

Profilaktyka cytomegalii związana była z istotnym statystycznie obniżeniem odsetka wystąpienia cytomegalii w porównaniu z grupą kontrolną oraz obniżeniem odsetka infekcji (wiremii). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości odrzucenia przeszczepu i śmiertelności.

Analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie obniżenie odsetka wystąpienia cytomegalii. Zastosowanie acyklowiru nie było związane ze uzyskaniem statystycznie istotnie mniejszego odsetka infekcji (wiremii), wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie w przypadku subpopulacji chorych po przeszczepieniu nerki.

Wg ChPL do często występujących działań niepożądanych właściwych dla acyklowiru należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności, bóle brzucha, wymioty; bóle stawów, zawroty głowy, zmęczenie, gorączka.

Skuteczność praktyczna

Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią – cyprofloksacyna

Odnaleziono badanie obserwacyjne Garnica 2013 oceniające skuteczność cyprofloksacyny w profilaktyce u pacjentów z gorączką neutropeniczną w porównaniu z placebo. Do badania włączono 329 pacjentów z neutropenią indukowaną chemioterapią. Pacjenci (n = 110) hospitalizowani do 2005 roku włącznie nie przyjmowali żadnego leczenia – grupa placebo. Pacjenci hospitalizowani w latach 2006 – 2008 (n = 219) przyjmowali cyprofloksacynę – grupa interwencji.

Wprowadzenie interwencji wiązało się z i. s. niższym współczynnikiem: wystąpienia gorączki neutropenicznej (73% vs. 93%); bakteriemii (22% vs. 33%); skrócenia czasu trwania antybiotykoterapii w dniach (p = 0,0002) i hospitalizacji w dniach (22 +/- 13,9 vs. 24 +/- 10,4;), odnotowano jednakże wyższą częstość stosowania antybiotyków z grupy karbapenemów (36% vs. 14%) podawanych w celu wyleczenia infekcji bakteryjnej.

Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV u dzieci do 18 roku życia – acyklowir

Odnaleziono analizę retrospektywną Bock 1997 populacji pediatrycznej (do 20 r.ż.) po przeszczepieniu nerki, u której zastosowano profilaktykę przeciwwirusową acyklowirem (doustnie) lub gancyklowirem (dożylnie). U pacjentów w grupie interwencji odnotowano istotne statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu cytomegalii w porównaniu z grupą kontrolną (brak leczenia). Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie w analizie subpopulacji w podziale na zastosowaną interwencję (Bock 1997).

Odnaleziono również jedną analizę retrospektywną Birkeland 1998, do której włączono populację 170 pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych (średnia wieku 37,9, zakres (3 – 66 lat) po przeszczepieniu nerki. Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę acyklowirem: 800 mg przed transplantacją, a następnie 800 mg/4xdobę przez 3 miesiące po transplantacji. W publikacji raportowano wystąpienie 51 infekcji (wiremii) CMV (30%) oraz 6 pierwotnych infekcji EBV (3,5%) i 50 reaktywacji infekcji EBV (29%). Wśród 51 pacjentów z infekcją CMV, infekcja EBV o charakterze pierwotnym rozwinęła się u 1 pacjenta, a reaktywacja infekcji rozwinęła się u 21 pacjentów. Reaktywacja dotyczyła pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała anti-EBV przed transplantacją.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania cyprofloksacyny, acyklowiru, sulfametoksazolu+trimetoprimu w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Szacunkowe roczne koszty finansowania z perspektywy płatnika publicznego ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą: acyklowir – ok. 1,4 mld zł; cyprofloksacyna – ok. 200 tys. Ze względu na brak danych na temat liczebności populacji chorych leczonych cyklofosfamidem nie przeprowadzono oszacowania dla sulfametoksazolu + trimetoprimu.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi górną granicę oszacowania.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną przygotowaną na podstawie przeglądu literatury odnoszącą się do profilaktyki i leczenia cytomegalii u pacjentów pediatrycznych po przeszczepie, wskazującą na brak skuteczności profilaktyki acyklowirem w przypadku pacjentów CMV-seropozytywnych otrzymujących muromonab, CD3 lub preparaty antylimfocytowe oraz pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po transplantacji narządu unaczynionego. Rekomendacja nie wskazuje jednoznacznie na skuteczność zastosowania acyklowiru w profilaktyce cytomegalii. Rekomendacja nie odnosi się do użycia acyklowiru w leczeniu cytomegalii.

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące zapobiegania zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Wytyczne American Society of Clinical Oncology z 2013 r. rekomendują doustne stosowanie fluorochinolonów w profilaktyce przeciwbakteryjnej. Wszystkie pozostałe, pozytywnie odnoszą się do zastosowania cyprofloksacyny w leczeniu profilaktycznym w neutropenii oraz gorączce neutropenicznej u pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie antybiotyków β -laktamowych. Rekomenduje się stosowanie cyprofloksacyny w schematach złożonych z innymi antybiotykami.

Ponadto odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki kotrymetoksazolem, wskazujące na jego skuteczność obniżaniu częstości występowania chorób górnych dróg oddechowych u pacjentów z chorobą Wegnera.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-13/2013, Acyklowir, cyprofloksacyna, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 374/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynne: sulfamethoxazolum +
trimethoprimum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania,
lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego sulfamethoxazolum+trimethoprimum w zakresie wskazań odmiennych niż określonych w ChPL-Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem.

Uzasadnienie

Pomimo skąpych danych z piśmiennictwa (przegląd systematyczny Gupta 2008) wieloletnie doświadczenie kliniczne potwierdza skuteczność produktu leczniczego sulfamethoxazolum+trimethoprimum w profilaktyce i leczeniu zakażeń oportunistycznych u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. Stosowanie profilaktyki kotrymoksazolem u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka jest obecnie obowiązującym standardem w trakcie leczenia cyklofosfamidem .

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **sulfamethoxazolum+trimethoprimum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne sulfametoksazol+trimetoprim, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.



Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1136	Sulfametoksazol + Trimetoprimum	Bactrim, syrop, 200+ 40 g/5ml, 100 ml, 5909990312610	100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię płynne	Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyclophosphamidem
1137		Bactrim, zawiesina doustna, (0,2 g+0,04 g)/5 ml ml, 100 ml, 5909997198927		
1138		Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 g/5ml, 100 ml, 5909990117819	100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe	
1139		Biseptol 120, tabl. , 100+20 mg, 20 tabl. (blist.), 5909990117529		
1140		Biseptol 480, tabl. , 400+80 mg, 20 tabl., 5909990117611		
1141		Biseptol 960, tabl. , 800+160 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990117710		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Zakażenia u pacjentów z neutropenią

Neutropenia to stan zmniejszenia liczby neutrofilów $<1500/\mu\text{l}$. Neutropenia może być wynikiem niedokrwistości aplastycznej, zakażeń wirusowych, chemioterapii i radioterapii, chorób autoimmunologicznych oraz działań niepożądanych leków. Cyprofloksacyna zalecana jest jako profilaktyka zakażeń bakteryjnych u chorych z grupy niskiego ryzyka z gorączką (i neutropenią) w schemacie łączonym z amoksycyliną i klawulanianem. Nie zaleca się terapii profilaktycznej u chorych z neutropenią, u których nie wystąpiła gorączka.

Zakażenia u chorych leczonych cyclofosfamidem

Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne, jego spektrum działania jest szerokie. Jest on kluczowym elementem wielu skutecznych kombinacji leków w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, raków jajnika i guzów litych u dzieci. Stosowany jest często jako składnik terapii adjuwantowej po operacji raka piersi w połączeniu z metotreksatem (lub doksorubicyną) i fluorouracylem. Ze względu na silne właściwości immunosupresyjne cyclofosfamid jest również używany do zapobiegania odrzucaniu przeszczepu po transplantacji. Jest skuteczny w leczeniu chorób nienowotworowych związanych z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, takich jak ziarniak Wagnera, reumatoidalne zapalenie stawów i zespół nerczycowy.

Zakażenia EBV i CMV – u dzieci do 18 roku życia

Zakażenie CMV wywołane jest przez DNA-cytomegalowirusa z rodziny Herpesviridae. Wirus powszechnie występuje w populacji ludzkiej. Wyróżnia się następujące postaci kliniczne choroby: wrodzona, perinatalna, zakażenie postnatalne u osób z prawidłową odpornością, zakażenie u dzieci z niedoborem odporności po przeszczepach i immunosupresji.

Leczenie zapobiegawcze przeciw CMV stosuje się przed przeszczepieniem oraz w 3 miesiące po przeszczepieniu z użyciem hiperimmunizowanej gamma-globuliny oraz acyklowiru (Kubicka 2008).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acyklowir (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe, dod ATC: D 06 BB, J 05 AB, S 01 AD) po wnikięciu do komórki zakażonej wirusem opryszczki acyklowir jest fosforylowany do postaci czynnej – trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru jest substratem polimerazy wirusowego DNA, hamując tym samym wbudowywanie się trójfosforanu deoksyguanozyny co prowadzi do przedwczesnego zakończenia replikacji wirusa. Acyklowir nie wpływa na metabolizm komórek gospodarza.

Cyprofloksacyna (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyk z grupy fluorochinolonów, kod ATC: J 01 MA, S 02 AX, S 02 AA, S 03 AA) zaburza replikację DNA bakterii w wyniku hamowania aktywności gyrazy DNA, co uniemożliwia zwijanie się nici DNA.

Sulfametoksazol + trymetoprym (Ko-trymoksazol) (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki, kod ATC: J 01 EE) oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

Cyprofloksacyna dostępna jest na rynku w postaci produktów sześciu różnych producentów. Cztery leki (Proxacin, Cipronex, Clphin, Cyprofloksacyna) posiadają rejestrację w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Jeden z nich (Ciprinol) posiada rejestrację w profilaktyce i zakażeniach u pacjentów z obniżoną odpornością, które jest wskazaniem szerszym niż przedmiotowe wskazanie. Jeden z leków (Cipropol) nie posiada rejestracji we wskazaniach zbieżnych z przedmiotowym.

Alternatywne technologie medyczne

Głównym komparatorem dla acyklowiru w przedmiotowych wskazaniach jest gancyklowir podawany dożylnie, substancja ta jednak nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce.

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna (znajduje się na liście refundacyjnej).

Głównym komparatorem dla cyprofloksacyny w przedmiotowych wskazaniach jest kotrymoksazol (znajduje się na liście refundacyjnej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią – cyprofloksacyna

Odnaleziono również przegląd systematyczny z metaanalizą Leibovici 2006 dotyczący skuteczności prowadzenia leczenia profilaktycznego wśród pacjentów z neutropenią. Autorzy wykazali, że stosowanie jakiegokolwiek profilaktyki antybiotykowej wiązało się z 34% obniżeniem współczynnika śmiertelności z jakiegokolwiek powodu; stosowanie pochodnych chinolonów wiązało się natomiast z 40% obniżeniem tegoż współczynnika (wyniki i.s.). Współczynnik RR dla epizodów gorączki neutropenicznej w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontroli dla całej populacji wyniósł 0,74 (95% CI: 0,69 – 0,78). Przeprowadzono również analizę w podgrupach z uwzględnieniem stosowania cyprofloksacyny (włączono 6 publikacji obejmujących łącznie 522 pacjentów). Współczynnik (cyprofloksacyna vs. kontrola) RR dla śmierci z jakiegokolwiek przyczyny w tej podgrupie wyniósł 0,32 (95% CI: 0,13 – 0,82) i był to wynik istotny statystycznie.

Wg ChPL do często występujących działań niepożądanych właściwych dla cyprofloksacyny należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności.

Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem – kotrymoksazol

Odnaleziono przegląd systematyczny Gupta 2008 oceniający skuteczność profilaktyki w kierunku Pneumocystis jirovecii u pacjentów z toczniem układowym leczonych cyklofosfamidem. Autorzy badania wskazali na niski odsetek występowania zakażeń oportunistycznych wśród pacjentów z toczniem układowym leczonych cyklofosfamidem (15,88 na 10 000 pacjentów z toczniem układowym), który w połączeniu z szerokim spektrum działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem kotrymoksazolu nie pozwala na jednoznaczne określenie korzyści stosowania profilaktyki w tej grupie chorych. Autorzy wskazują jednak na celowość stosowania profilaktyki kotrymoksazolem wśród pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka.

Wg ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych właściwych dla kotrymoksazolu należą: hiperkaliemia, granulocytopenia, leukopenia, trombocytopenia, jadłowstręt, nudności, biegunka. Często występuje wysypka skórna, świąd, bóle głowy.

Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV u dzieci do 18 roku życia - acyklowir

Odnaleziono jedną metaanalizę Couchoud 1998 oceniającą skuteczność profilaktyki cytomegalii u biorców przeszczepu organu unaczynionego. Do przeglądu włączono 13 prospektywnych badań randomizowanych, w których wzięło udział w sumie 1138 pacjentów pediatrycznych lub dorosłych: 585 w grupie interwencji (acyklowir i/lub gancyklowir) i 553 w grupie kontrolnej (placebo lub brak leczenia).

Profilaktyka cytomegalii związana była z istotnym statystycznie obniżeniem odsetka wystąpienia cytomegalii w porównaniu z grupą kontrolną oraz obniżeniem odsetka infekcji (wiremii). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości odrzucenia przeszczepu i śmiertelności.

Analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie obniżenie odsetka wystąpienia cytomegalii. Zastosowanie acyklowiru nie było związane ze uzyskaniem statystycznie istotnie mniejszego odsetka infekcji (wiremii), wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie w przypadku subpopulacji chorych po przeszczepieniu nerki.

Wg ChPL do często występujących działań niepożądanych właściwych dla acyklowiru należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności, bóle brzucha, wymioty; bóle stawów, zawroty głowy, zmęczenie, gorączka.

Skuteczność praktyczna

Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią – cyprofloksacyna

Odnaleziono badanie obserwacyjne Garnica 2013 oceniające skuteczność cyprofloksacyny w profilaktyce u pacjentów z gorączką neutropeniczną w porównaniu z placebo. Do badania włączono 329 pacjentów z neutropenią indukowaną chemioterapią. Pacjenci (n = 110) hospitalizowani do 2005 roku włącznie nie przyjmowali żadnego leczenia – grupa placebo. Pacjenci hospitalizowani w latach 2006 – 2008 (n = 219) przyjmowali cyprofloksacynę – grupa interwencji.

Wprowadzenie interwencji wiązało się z i. s. niższym współczynnikiem: wystąpienia gorączki neutropenicznej (73% vs. 93%); bakteriemii (22% vs. 33%); skrócenia czasu trwania antybiotykoterapii w dniach (p = 0,0002) i hospitalizacji w dniach (22 +/- 13,9 vs. 24 +/- 10,4;), odnotowano jednakże wyższą częstość stosowania antybiotyków z grupy karbapenemów (36% vs. 14%) podawanych w celu wyleczenia infekcji bakteryjnej.

Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV u dzieci do 18 roku życia – acyklowir

Odnaleziono analizę retrospektywną Bock 1997 populacji pediatrycznej (do 20 r.ż.) po przeszczepieniu nerki, u której zastosowano profilaktykę przeciwwirusową acyklowirem (doustnie) lub gancyklowirem (dożylnie). U pacjentów w grupie interwencji odnotowano istotne statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu cytomegalii w porównaniu z grupą kontrolną (brak leczenia). Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie w analizie subpopulacji w podziale na zastosowaną interwencję (Bock 1997).

Odnaleziono również jedną analizę retrospektywną Birkeland 1998, do której włączono populację 170 pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych (średnia wieku 37,9, zakres (3 – 66 lat) po przeszczepieniu nerki. Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę acyklowirem: 800 mg przed transplantacją, a następnie 800 mg/4xdobę przez 3 miesiące po transplantacji. W publikacji raportowano wystąpienie 51 infekcji (wiremii) CMV (30%) oraz 6 pierwotnych infekcji EBV (3,5%) i 50 reaktywacji infekcji EBV (29%). Wśród 51 pacjentów z infekcją CMV, infekcja EBV o charakterze pierwotnym rozwinęła się u 1 pacjenta, a reaktywacja infekcji rozwinęła się u 21 pacjentów. Reaktywacja dotyczyła pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała anti-EBV przed transplantacją.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania cyprofloksacyny, acyklowiru, sulfametoksazolu+trimetoprimu w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych. Szacunkowe roczne koszty finansowania z perspektywy płatnika publicznego ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą: acyklowir – ok. 1,4 mld zł; cyprofloksacyna – ok. 200 tys. Ze względu na brak danych na temat liczebności populacji chorych leczonych cyklofosfamidem nie przeprowadzono oszacowania dla sulfametoksazolu + trimetoprimu.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi górną granicę oszacowania.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną przygotowaną na podstawie przeglądu literatury odnoszącą się do profilaktyki i leczenia cytomegalii u pacjentów pediatrycznych po przeszczepie, wskazującą na brak skuteczności profilaktyki acyklowirem w przypadku pacjentów CMV-seropozytywnych otrzymujących muromonab, CD3 lub preparaty antylimfocytowe oraz pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po transplantacji narządu unaczynionego. Rekomendacja nie wskazuje jednoznacznie na skuteczność zastosowania acyklowiru w profilaktyce cytomegalii. Rekomendacja nie odnosi się do użycia acyklowiru w leczeniu cytomegalii.

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące zapobiegania zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Wytyczne American Society of Clinical Oncology z 2013 r. rekomendują doustne stosowanie fluorochinolonów w profilaktyce przeciwbakteryjnej. Wszystkie pozostałe, pozytywnie odnoszą się do zastosowania cyprofloksacyny w leczeniu profilaktycznym w neutropenii oraz gorączce neutropenicznej u pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie antybiotyków β -laktamowych. Rekomenduje się stosowanie cyprofloksacyny w schematach złożonych z innymi antybiotykami.

Ponadto odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki kotrymetoksazolem, wskazujące na jego skuteczność obniżaniu częstości występowania chorób górnych dróg oddechowych u pacjentów z chorobą Wegnera.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-13/2013, Acyklowir, cyprofloksacyna, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 375/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, diklofenak, ketoprofen w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu wspomagającym w leczeniu bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu.

Uzasadnienie

Leczenie bólu pojawiającego się w przebiegu choroby nowotworowej zależy od jego intensywności i rodzaju. Wymienione w zleceniu diklofenak i ketoprofen należą do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stanowiących według aktualnie obowiązujących światowych wytycznych, podstawę leczenia bólu nowotworowego o słabym nasileniu a w przypadku bólów o umiarkowanym lub dużym nasileniu są stosowane jako leczenie uzupełniające. W leczeniu bólu nowotworowego o charakterze neuropatycznym wykorzystuje się z kolei leki o działaniu przeciwdrgawkowym. Wśród leków z tej grupy gabapentyna jest środkiem, którego skuteczność została zweryfikowana pozytywnie w populacji pacjentów z nowotworami. W przypadku karbamazepiny brak jest bezpośrednich dowodów płynących z badań klinicznych wysokiej jakości w tej populacji pacjentów jednakże biorąc pod uwagę jej skuteczność w bólach neuropatycznych jej zastosowanie jako leczenia wspomagającego w leczeniu bólu w przebiegu nowotworów nie budzi wątpliwości.

Przedmiot wniosku

Zlecenie na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy 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.) dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne: karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych – tj. wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o



refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestacyjnych dotychczas objętych refundacją.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejest. objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia	
232	Karbamazepinum	Amizepin, tabl. , 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu	
233		Finlepsin, tabl. , 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014117			
234		Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991030315			
235		Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991014216			
236		Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014223			
237		Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244515			
238		Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244614			
239		Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 100 ml, 5909990341917			159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne
240		Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 250 ml, 5909990341924			
241		Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl., 5909990120215			159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne
242		Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl., 5909990120116			
243		Timoniil 150 retard, tabl. , 150 mg, 50 tabl., 5909990751013			
244		Timoniil 300 retard, tabl. , 300 mg, 50 tabl., 5909990751211			
245		Timoniil 600 retard, tabl. , 600 mg, 50 tabl., 5909990751310			
331		Diclofenacum			Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3ml, 5 amp.a 3 ml, 5909990753017
332	Diclac, roztwór do wstrzykiwań, domięśniowych, 75 mg/3ml 10 amp.a 3 ml, 5909990753024				
333	Diclac 100, czopki doodbytnicze , 100 mg, 10 czop., 5909990420018		141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego		
334	DICLAC 150 DUO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 20 tabl., 5909997199627		141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne		
335	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990957811				
336	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990957828				
337	Diclac 50, czopki doodbytnicze , 50 mg, 10 czop. (blist.), 5909990419913		141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego		
338	Diclac 50, tabl. dojel., 50 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990716623		141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej -		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestr. objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
			stałe postacie postacie farmaceutyczne	
339		Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990957712	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej -	
340		Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990957729	stałe postacie postacie farmaceutyczne	
341		Dicloduo, kaps., 75 mg, 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.), 5909990752010		
342		Diclofenac GSK, czopki, 50 mg, 10 czop. (2 blist.po 5 szt.), 5909990148110	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	
343		Diclofenac GSK, czopki, 100 mg, 10 czop. (2 blist.po 5 szt.), 5909990148219		
344		Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990033614	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej -	
			stałe postacie postacie farmaceutyczne	
345		Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 5 amp.a 3 ml, 5909990241910	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	
346		Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 kaps., 5909990487714		
347		Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990974122	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty	
348		Olfen Uno, Dicloratio UNO, tabl. o, zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990457113	jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej -	
349		Olfen Uno, Dicloratio UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990457120	stałe postacie postacie farmaceutyczne	
494	Gabapentium	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg 100 kaps. , 5909990714322	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory;
495		Gabagamma 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990714452		
496		Gabagamma 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990714605		
497		Gabapentin Teva, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909990338542		
498		Gabapentin Teva, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl., 5909990338658		
499		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. , 5909990339495		
500		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990339600		
501		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. , 5909990339709		
502		Gabatem, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. , 5909990676088		
503		Gabatem, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. , 5909990676170		
504		Gabatem, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps, 5909990676248		
505		Gabatem, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909990768035		
506		Gabatem, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl., 5909990768059		
507		Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. , 5909990651535		
508		Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. , 5909990651566		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestr. objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia	
509		Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990651603			
510		Neuran 600, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909990055081			
511		Neuran 800, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl. (blis.), 5909990651696			
512		Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. , 5909990769216			
513		Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. , 5909990769315			
514		Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990769414			
515		Neurontin 600, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909991017422			
516		Neurontin 800, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl., 5909991017521			
517		Symleptic, tabl. powl., 600 mg, 100 tabl., 5909990678747			
518		Symleptic, tabl. powl., 800 mg, 100 tabl., 5909990678792			
519		Symleptic, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.), 5909990685554			
520		Symleptic, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.), 5909990685561			
521		Symleptic, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. (10 blis.po 10 szt.), 5909990685660			
551		Ketoprofenum			Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 20 tabl. (2 blis.po 10 szt.), 5909990412112
552	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 20 kaps. (2 blis.po 10 szt.), 5909990413317				
553	Ketonal, kaps. twarde, 50 mg, 30 kaps., 5909990046492				
554	Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 10 amp.a 2 ml, 5909990659524		141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego		
555	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 30 kaps. (3 blis.po 10 szt.), 5909990064694		141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne		
556	Ketonal forte, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl., 5909990046485				
557	Ketores, kaps., 100 mg, 14 kaps., 5909990813315				
558	Ketores, kaps., 100 mg, 20 kaps., 5909990813322				
559	Ketores, kaps., 200 mg, 20 kaps., 5909990813421				
560	Profenid, czopki, 100 mg, 10 czop., 5909990098514		141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego		
561	Profenid, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl. (2 blis.po 15 szt.), 5909990760718		141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne		
562	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg 14 tabl. (1 blis.a 14 szt.), 5909990790418				
563	Refastin, tabl. powl., 100 mg, 30 tabl. (3 blis.po 10 szt.), 5909990675593				

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Problem zdrowotny

Ból jest nieprzyjemnym doznaniem czuciowym i emocjonalnym związanym z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek albo opisywany jest w kategoriach takiego uszkodzenia. Ból to zawsze doznanie subiektywne i nieprzyjemne. W ocenie klinicznej uwzględnia się natężenie bólu (stopień intensywności doznań czuciowych) oraz aspekt jakościowy (charakter bólu i jego wpływ na funkcjonowanie pacjenta) a także ulgę w bólu (opisywana słownie lub przez zmianę zachowania). Ból można podzielić ze względu na: mechanizm powstawania (ból fizjologiczny, ból patologiczny), miejsce powstawania (ból receptorowy, ból przewodzeniowy, ból ośrodkowy).

Ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą czuciowego układu nerwowego. W chorobie nowotworowej dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego poprzez ucisk lub naciekanie przez guz, w przebiegu zespołów paranowotworowych, po leczeniu onkologicznym oraz w przebiegu chorób towarzyszących. Częstość występowania nowotworowego bólu neuropatycznego jest trudna do oszacowania ze względu na trudności diagnostyczne. Ocenia się, że tego typu ból występuje, w zależności od przyjętych metod oceny klinicznej, u 19-39,1% pacjentów z bólem nowotworowym (może to być jednak wartość zaniżona). Ból neuropatyczny wiąże się ponadto z wyższym natężeniem bólu.

Ból w chorobie nowotworowej dotyczy 3% spośród wszystkich chorych odczuwających ból. Szacuje się, iż, z powodu bólu nowotworowego cierpi około 9 mln chorych na świecie w tym 200 000 w Polsce. Ból występuje u 51% chorych na nowotwór we wszystkich fazach. W terminalnym stanie choroby ból jest przyczyną cierpienia średnio u 75% chorych, przy czym w niektórych rodzajach nowotworów odsetek ten jest znacznie wyższy i występuje u ok. 87% chorych na raka przełyku, 81% chorych na raka trzustki, 78% chorych na raka piersi i 83% chorych z przerzutami nowotworowymi do kości.

Leczenie wspomagające to zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, a także komplikacji wywołanych stosowaną terapią przeciwnowotworową. Niektóre formy leczenia nowotworów, zwłaszcza te o charakterze radykalnym, a więc stosowanym z zamiarem wyleczenia chorego, mogą stanowić tak duże obciążenie dla organizmu chorego, że może on wtedy doświadczyć wielu niepożądanych powikłań stosowanej terapii. Leczenie wspomagające może poprawić jakość życia i pozwolić chorym na nowotwory spokojnie i godnie funkcjonować w trakcie choroby nowotworowej, może również stanowić element „terapii naprawczej” u chorych, którzy zakończyli leczenie onkologiczne, ale zmagają się z szeregiem powikłań. W tym wypadku leczenie wspomagające skraca okres rekonwalescencji i pozwala chorym na szybszy powrót do swoich ról w rodzinie i społeczeństwie.

Podstawą obowiązującej obecnie strategii leczenia bólu nowotworowego jest drabina analgetyczna WHO, czyli ogólne zasady leczenia bólu związanego z nowotworem opublikowane przez Światową Organizację Zdrowia w 1986 r. Zgodnie z nimi, rodzaj i dawki analgetyku należy dobrać w zależności od natężenia bólu. w przypadku bólu łagodnego jest to niesteroidowy lek przeciwzapalny lub paracetamol, bólu umiarkowanego słaby opioid lub niska dawka silnego opiodu, a gdy natężenie bólu jest znaczne – silny opioid. Możliwe jest kojarzenie różnych leków przeciwbólowych oraz przeciwbólowych i uzupełniających. Jako alternatywa słabych opioidów powinno zostać rozpatrzone stosowanie małych dawek mocnych opioidów w połączeniu z analgetykami nieopiodowymi (np. NLPZ). Dodatkowo w wypadku bólu neuropatycznego na każdym szczeblu drabiny analgetycznej do analgetyku podstawowego należy dołączyć adiuwant: trójcykliczny lek przeciwdepresyjny lub lek przeciwdrgawkowy (leki z wyboru: pregabalina, gabapentyna).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenie podlegały 4 substancje czynne: gabapentyna, karbamazepina, diklofenak oraz ketoprofen.

Gabapentyna (GBP) (grupa farmakoterapeutyczna, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX12). Lek przeciwdrgawkowy strukturalnie podobny do kwasu γ -aminomasłowego (GABA); jest to cząsteczka GABA związana kowalencyjnie z lipofilnym pierścieniem cykloheksanowym. Uważana jest za ośrodkowo działający analog GABA, jednak mechanizm działania jest inny niż leków wpływających na przekaźnictwo GABA-ergiczne. Związkiem aktywnym jest gabapentyna, która prawie nie ulega biotransformacji i nie wykazuje wpływu na układy enzymatyczne odpowiedzialne za biotransformację leków.

Uwagi: Gabapentyna wskazana jest w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych (wskazanie rejestracyjne) – wskazanie to częściowo zawiera się w wskazaniu wnioskowanym: postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, gdyż tego typu ból występuje również u pacjentów z bólem nowotworowym.

Karbamazepina (CBZ) (grupa farmakoterapeutyczna: środki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym, kod ATC: N03A F01). Karbamazepina jest pochodną iminostylbenu. Wykazuje pewne chemiczne podobieństwo do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i farmakologiczne do fenytoiny. Dokładny mechanizm działania karbamazepiny nie jest znany. Efekt terapeutyczny jest przede wszystkim przypisywany blokowaniu przewodzenia synaptycznego i w ten sposób zmniejszeniu przewodzenia wyładowań drgawkowych. W większych stężeniach karbamazepina zmniejsza poskruczowe nasilenie reakcji na bodziec. Ograniczenie bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego jest prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem przewodzenia impulsów nerwowych w jądrach rdzeniowych nerwu trójdzielnego.

Diklofenak (DIC) (grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwrheumatyczne, pochodne kwasu octowego, kod ATC: M01A B05) Niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Pochodna kwasu aminofeniloctowego o silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie leku polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz: w większym stopniu konstytutywnej (COX-1), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne, niż indukowalnej (COX-2), odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia. W chorobach reumatycznych zmniejsza nasilenie objawów klinicznych i subiektywnych (ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna, obrzęk stawów), poprawia ogólną sprawność fizyczną. Hamuje agregację płytek krwi.

Ketoprofen (KET) (grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwrheumatyczne, pochodne kwasu propionowego, kod ATC: M01A E03). Niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Pochodna kwasu propionowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Działanie leku polega głównie na hamowaniu cyklooksygenaz: konstytutywnej (COX-1) odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne; indukowalnej (COX-2) odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia. Hamuje agregację płytek krwi.

Uwagi: Ketoprofen wskazany m.in. jest w leczeniu bólu różnego pochodzenia o umiarkowanym natężeniu (wskazanie rejestracyjne) – wskazanie to częściowo zawiera się we wskazaniu wnioskowanym: postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, gdyż tego typu ból może występować również w przebiegu choroby nowotworowej.

Alternatywne technologie medyczne

Wspomaganie leczenie bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu/Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory.

Lekiem z wyboru w leczeniu wspomagającym ból nowotworowy jest pregabalina. W początkowej fazie bólu neuropatycznego skuteczne są także steroidy (deksametazon).

Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową.

Lekami z wyboru w leczeniu łagodnego do umiarkowanego bólu związanego z nowotworem są inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (jak ibuprofen) oraz paracetamol.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wspomaganie leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu – karbamazepina

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania leków przeciwpadaczkowych w terapii wspomagającej leczenia bólu z rozpoznaniem nowotworu:

- Cochrane 2013 - uzupełnienie i podsumowanie przeglądów Cochrane opublikowanych do sierpnia 2013 r. oceniających indywidualnie: gabapentynę, karbamazepinę, klonazepam, kwas walproinowy, fenytoinę, lakoamid, pregabalinę, okskarbazepinę, topiramę oraz lamotryginę w leczeniu bólu i bólu neuropatycznego. Celem przeglądu było usystematyzowanie danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych w leczeniu bólu.

- Benett 2011 – leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe w terapii złożonej z opioidami w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową – w przeglądzie nie uwzględniono badań dotyczących karbamazepiny.

- Cochrane 2011 - karbamazepina w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu neuropatycznego (przegląd Cochrane 2011 stanowi aktualizację przeglądu z 2005 r.). Nie wyszczególniono badań odnoszących się ściśle do bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu.

Cochrane 2013 - leczenie (terapia złożona) bólu neuropatycznego u dorosłych

Dla karbamazepiny uwzględniono 4 badania (828 uczestników) porównujące karbamazepinę vs. placebo.

Wyniki: W grupie karbamazepiny (w dawce od 600 do 3600 mg, pacjenci z neuropatią cukrzycową) odnotowano 40% poprawę nasileniu bólu w porównaniu do placebo (23%) (RR=1,8 [95%CI 1.4 - 2.2]). 2 pozostałe badania potwierdziły skuteczność i przewagę karbamazepiny względem placebo w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (RR = 6.0 [95% CI 2.8 - 13]). Występowanie działań niepożądanych odnotowano u 66 pacjentów z grupy karbamazepiny i 27 z grupy placebo (RR=2,4 [1,9 – 3,1]). W grupie karbamazepiny odnotowano 5 zgonów (bez bezpośredniego związku przyczynowego z zastosowaną interwencją). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: zawroty głowy, senność, zaburzenia chodu i równowagi, drżenie.

Cochrane 2011 - karbamazepina w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu

Do przeglądu włączono 15 badań (12 – typ naprzemienny, 3 – grupy równoległe) o łącznej populacji 629 pacjentów. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia ostrego bólu pooperacyjnego za pomocą karbamazepiny. 14 badań dotyczyło przewlekłego bólu neuropatycznego (dwa - 8 tygodniowe, pozostałe – maksymalnie 4 tygodniowe, średnio: 3 tygodniowe). 5 charakteryzowało się niską jakością przedstawienia wyników, 10 obejmowało mniej niż 50 uczestników (średnia liczba uczestników 34). Wyniki włączonych badań nie były zgodne.

Wyniki badań porównujących karbamazepinę vs. placebo:

- istotna statystycznie poprawa wyników leczenia bólu u 70% leczonych karbamazepiną vs. 12% leczonych placebo (niezależenie od dawki, typu pomiaru wyników skuteczności, 5 badań - 298 uczestników)

- 4 badania (188 uczestników) raportowały przynajmniej 50% ekwiwalent redukcji bólu

- u 66% pacjentów leczonych karbamazepiną wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, w porównaniu do 27% grupie placebo (wynik i.s. na korzyść placebo). 12 z 323 uczestników stosujących karbamazepinę wykluczono z badania w skutek wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego. W grupie placebo nie odnotowywano wykluczeń. Poważne działania niepożądane nie były zgłaszane konsekwentnie; odnotowano jedynie występowanie wysypki związanej z zastosowaniem karbamazepiny. Zarejestrowano 5 zgonów wśród pacjentów w grupie karbamazepiny - bez jednoznacznego związku z jej zastosowaniem.

Dodatkowo karbamazepina wykazała mniejszą skuteczność niż prednizolon w zapobieganiu neuralgii w ostrym przebiegu półpaśca (1 badanie, 40 uczestników).

Podsumowując, przegląd wskazuje na skuteczność karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego z zastrzeżeniem, iż nie odnaleziono badań wysokiej jakości trwających dłużej niż cztery tygodnie. W związku z tym, należy zachować ostrożność w ich interpretacji oraz umiarkowane podejście w ocenie korzyści klinicznych wynikających z zastosowania karbamazepiny wobec innych możliwych interwencji.

Postępowanie wspomagające w leczeniu bólu u chorych na nowotwory – gabapentyna

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania gabapentyny w terapii bólu nowotworowego: Cochrane 2013, Benett 2011, Cochrane 2012, Cochrane 2011 gabapentyna. Wnioski z przeglądów dotyczą skuteczności gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego.

Ponadto, odnaleziono 1 dodatkowe badanie RCT, nieuwzględnione w przeglądach: Mishra 2012

Mishra 2012 – randomizowane, podwójnie zaślepienie, grupy równoległe (4 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność gabapnetyny, pregabaliny i amitryptyliny oraz placebo. W populacji 120 pacjentów (63 ukończyło badanie) z bólem neuropatycznym towarzyszącym chorobie nowotworowej. Badanie trwało 4 tygodnie. W badaniu oceniano: natężenie bólu, intensywność krótkiego, palącego oraz przeszywającego bólu, dyzestezje (w numerycznej skali od 0 do 10), działania niepożądane.

Wyniki: Wszystkie aktywne schematy leczenia wykazały i.s. skuteczność w redukcji bólu oraz pozostałych punktów końcowych w stosunku do wyników wyjściowych. Niemniej jednak, po 4 tygodniu trwania badania odnotowano i.s. przewagę pregabaliny w zmniejszeniu nasilenia bólu w porównaniu do pozostałych grup: amitryptyliny, gabapentyny oraz placebo. Odsetek pacjentów, u których odnotowano ból przeszywający po 4 tygodniach obserwacji był i.s. niższy w grupie otrzymującej pregabalinę (3,3%) w porównaniu do grupy leczonej gabapentyną (26,7%). Po 4 tygodniach obserwacji, w obu grupach odnotowano znaczący spadek liczby pacjentów z bólem palącym. Wszyscy pacjenci w grupie placebo wymagali dodatkowego podania morfiny. W pozostałych grupach odnotowano następujący procentowy rozkład ilości pacjentów wymagających dodatkowego podania morfiny: 56.7% amitryptylina, 33.3% gabapentyna, 16.7% pregabalina (i.s.). W obu analizowanych grupach terapeutycznych odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów z allodynią po 4 wizycie. Nieznacznie większy spadek odnotowano w grupie gabapentyny (0,97%). Ocena sprawności pacjenta wg skali ECOG: po zakończeniu leczenia (wizyta 4) największą poprawę odnotowano w grupie leczonej pregabaliny (i.s. vs. gabapentyna). Ocena satysfakcji z leczenia wg skali GSS: poziom satysfakcji z leczenia był porównywalny pomiędzy grupami terapeutycznymi po 1 tygodniu leczenia. Po 4 wizycie największą poprawę w skali GSS zarejestrowano w grupie pregabaliny. Szansa wystąpienia upośledzenia czucia (dyzestezja) w grupie pregabaliny stanowi 14% tej szansy w grupie gabapentyny (wynik istotny statystycznie). Najczęściej odnotowywano występowanie: senności, zawrotów głowy i suchości w ustach, nudności i zaparc.

Cochrane 2013 (szczegółowy opis w przy analizie skuteczności karbamazepiny)

Wyniki przeglądu: odnotowano i.s. przewagę gabapentyny w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy, nerwobólu wywołanego półpaścem oraz bólu neuropatycznego pochodzenia ośrodkowego. Pozostałe wyniki dla gabapentyny przedstawione zostały w przeglądzie Cochrane 2012 opisanym poniżej.

Cochrane 2012 – leczenie (terapia złożona) bólu neuropatycznego u dorosłych

Przełgądem objęto m.in. 21 badań randomizowanych (578 pacjentów) oceniających skuteczność leku opioidowego w kombinacji z gabapentyną lub pregabaliną. Przeprowadzenie metaanalizy możliwe było w przypadku porównania tylko jednej kombinacji, tj. gabapentyny + opioid vs. gabapentyna w monoterapii (Girilon 2005, Hanna 2008). Metaanaliza (385 uczestników) wykazała niewielką, ale istotną statystycznie przewagę gabapentyny w połączeniu lekiem opioidowym względem monoterapii gabapentyną. Niemniej jednak, w tym schemacie odnotowano i.s. częstsze występowanie działań niepożądanych prowadzących do wykluczenia pacjentów z badania.

Benett 2011

Do przeglądu włączono 8 badań (5 badań z randomizacją) o łącznej populacji 465 pacjentów. Badania (ukończyło 370 uczestników (79,5%)), porównujących skuteczność leków przeciwdepresyjnych i przeciwpadaczkowych w terapii z opioidem względem samych opioidów w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową. Oceniano: poziom natężenia bólu, poziom uśmierzenia bólu, występowanie działań niepożądanych. Z powodu heterogeniczności badań nie przeprowadzono metaanalizy wyników. Badania oceniały skuteczność: gabapentyny (2 badania RTC – Caraceni 2004 oraz Keskinbora 2007), amitryptyliny, imipraminy oraz kwasu walproinowego. Dawka gabapentyny wynosiła od 1004 do 1395 mg. Średnia czasu trwania badania wynosiła 14 dni.

Wyniki przeglądu: Redukcja natężenia bólu po dodaniu leku adiuwantowego do analgetyku opioidowego była mniejsza w nowotworowym bólu neuropatycznym niż w bólu nowotworowym. Dodanie leku adiuwantowego i.s. wpłynęło na poprawę kontroli natężenia bólu w ciągu 4-8 dni. Najlepsze dowody uzyskano dla gabapentyny, ale ulga w bólu nie przekraczała 1 punktu w skali NRS 0-100, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wzrastało. Zalecane są dalsze badania oceniające skuteczność leków adiuwantowych.

- *Cochrane 2011* - gabapentyna w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii

Przeglądem objęto 29 badań randomizowanych (3571 pacjentów) oceniających skuteczność gabapentyny w dawce co najmniej 1200 mg/dobę. 2 dotyczyły bezpośrednio bólu neuropatycznego związanego z chorobą nowotworową – Caraceni 2004, Rao 2007, trzy stanowiły ocenę gabapentyny w terapii z opioidem - Gilron 2005, Gilron 2009, Serpell 2002.

Wyniki: Gabapentyna wykazała i.s. przewagę kliniczną nad placebo w 14 badaniach tj. 2831 uczestników, Znamiennej statystycznie ulgę w bólu (o 50% względem wartości wyjściowej) stwierdzono u 31% chorych vs. 17% leczonych placebo (NNT 6,8). Gabapentyna okazała się lekiem dobrze tolerowanym. Działania niepożądane występowały i.s. częściej po gabapentynie niż placebo – przynajmniej jedno odnotowano u 66% leczonych. Najczęściej były one łagodne i umiarkowane: zawroty głowy (21%), senność (16%), obrzęki obwodowe (8%) i zaburzenia chodu (9%). Ciężkie działania niepożądane występowały rzadko, z częstością porównywalną z placebo (4%), zaś odsetek chorych, którzy wycofali się z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wyniósł 12%.

Leczenie przeciwbólowe u chorych ma nowotwory – ketoprofen

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania NLPZ (w tym ketoprofenu) w leczeniu bólu nowotworowego: Mercadante 2013, Nabal 2011, Cochrane 2004 NLPZ, Mercadante 2001.

Wyniki uwzględnionych przeglądów dotyczą całej klasy NLPZ. Wyniki świadczą o porównywalnej skuteczności w całej klasie leków (brak jest jednoznacznych dowodów na poparcie przewagi jednego z NLPZ nad innymi).

Przeglądy uwzględniły 4 badania oceniające skuteczność ketoprofenu w leczeniu bólu nowotworowego: Moselli 2010, Stambaugh 1988a, Sunshine 1998 oraz Sacchetti 1984.

Moselli 2010 – badanie prospektywne, otwarte, ketoprofen + opioid vs. opioid

Celem badania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ketoprofenu (KET) w połączeniu z opioidami w długotrwałym, ciągłym wlewie podskórnym (CSI) w leczeniu poważnego bólu nowotworowego. Ketoprofen i morfinę we wlewie ciągłym podano 172 pacjentom. Jednocześnie u 48 pacjentów, u których stwierdzono przeciwwskazania do ketoprofenu zastosowano wlew jedynie morfiny (grupa kontrolna). Bezpieczeństwo oceniano się według liczby oraz nasilenia występujących działań niepożądanych. Skuteczność oceniana była wg stopnia redukcji bólu (w skali numerycznej), odsetka pacjentów, u których konieczne było zwiększenie dawki morfiny oraz mediany dawki morfiny stosowanej między 2 i 4 tygodnia trwania badania.

Wyniki: u 80% pacjentów w grupie KET osiągnięto stabilizację poziomu bólu (0-2 w skali numerycznej tj. brak bólu/ból łagodny) po 4 tygodniu terapii, w porównaniu z 46% wynikiem w grupie kontrolnej (wyniki istotne statystycznie, $p < 0,01$). Procent pacjentów potrzebujących zwiększenia dawki morfiny w grupie ketoprofenu wynosił w 40,5% (68/168) w porównaniu z 68,7% (33/48) w grupie kontrolnej ($p < 0,01$). Względne zwiększenie dawki morfiny było istotnie statystycznie niższe w grupie ketoprofenu (12% vs 25%, $p < 0,005$).

Bezpieczeństwo: u 4 pacjentów z grupy badanej KET został wycofany po 2 tygodniach trwania badania, występowanie toksyczności właściwej dla grupy NLPZ odnotowano u 4,1% pacjentów po 3 miesiącach terapii. Nie odnotowano różnic między dwoma grupami w występowaniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

W ciągu pierwszych 3 miesięcy trwania badania u 12 pacjentów wstrzymano podanie ketoprofenu: u 5 z powodu występowania działań niepożądanych związanych bezpośrednio z zastosowaniem leku (3 - ból w nadbrzuszu, 1 erytrodermia, 1 wymioty fusowate), u 2 z powodu występowania niekorzystnych skutków ubocznych (tj. ciężkie objawy dyspeptyczne), których nie można było jednoznacznie przypisać do leku, a 5 z powodu przeciwwskazań związanych z chemioterapią.

Częstość działań niepożądanych bezpośrednio związanych z terapią ketoprofenem wyniosła 2,9% (5/172) oraz skorelowanych z jego zastosowaniem 1,2% (2/172). Najczęściej odnotowywano występowanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego.

Stambaugh 1988 – podwójnie zaślepienie, randomizowane, ketoprofen vs. kwas acetylosalicylowy (ASA) + kodeina (3 pkt w skali Jadad)

Ocenie podlegał analgetyczny efekt stosowania ketoprofenu (w dawkach 100 mg, 300 mg, jednorazowe podanie doustne) w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego (650 mg) w połączeniu z kodeiną (60 mg) oraz do placebo, w grupie 160 pacjentów (wiek ok. 61,7 lat). Pomiar natężenia oraz redukcji bólu wykonano przed podaniem leków, 30 min. po podaniu oraz co godzinę w okresie 6 godzin trwania badania.

Wyniki: terapia z zastosowaniem ketoprofenu w dawce 100mg i 300mg oraz terapia złożona aspiryna + kodeina wykazały istotną statystycznie przewagę w redukcji natężenia bólu w porównaniu do placebo ($p < 0,05$). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w porównaniu skuteczności oraz odpowiedzi pacjenta na leczenie dla ketoprofenu w dwóch dawkach w porównaniu do grupy ASA. Procent pozytywnych odpowiedzi na leczenie w grupie KET w dawce 100 mg wyniósł 55%, w grupie KET w dawce 300 mg – 30% oraz w grupie terapii ASA – 37,5%. Liczba pacjentów, u których zaistniała konieczność podania dodatkowych leków przeciwbólowych była i.s. niższa w grupach ketoprofenu niż w grupie ASA (nie zanotowano znamiennej różnicy w porównaniu ASA vs. placebo). U 23 z 160 pacjentów odnotowano występowanie działań niepożądanych (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ocenianymi grupami). U dwóch pacjentów odnotowano występowanie poważnych działań niepożądanych – 1 w grupie ASA – wymioty oraz 1 w grupie placebo – nudności. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: somnolencja (21 pacjentów), nudności (7 pacjentów), dyspepsja (5 pacjentów). Wyniki badania wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu acetylosalicylowego i ketoprofenu w leczeniu przeciwbólowym u pacjentów z chorobą nowotworową.

Sacchetti 1984 - podwójnie zaślepienie, randomizowane, tryb naprzemienny (3 pkt w skali Jadad)

W badaniu porównywano skuteczność ketoprofenu w dawce 400 mg wobec dawki 100 mg (dzienna maksymalna dawka ketoprofenu wynosi 300 mg) oraz względem kwasu acetylosalicylowego w dawce 1000 mg w grupie 36 pacjentów (wiek ok. 61,5 lat) z ciężkim bólem kości wynikającym z zaawansowanej choroby nowotworowej. Badanie trwało 6 godzin po każdym podaniu.

Wyniki: istotna statystycznie przewaga ketoprofenu w dawce 400 mg nad dawką 100 mg (7,4 vs. 4,6) oraz kwasem acetylosalicylowym (7,4 vs. 4,3) w skuteczności redukcji bólu (ocena w skali analogowej VAS). We wszystkich trzech schematach odnotowano zmniejszenie intensywności bólu o co najmniej 50% przez 2 godziny. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych podczas 6-godzinnej obserwacji.

Sunshine 1988 – podwójnie zaślepienie, równoległe (1 pkt w skali Jadad)

Badanie stanowi podsumowanie 5 badań, w których oceniano skuteczność ketoprofenu na podstawie jednodawkowego podania w leczeniu bólu porodowego, pooperacyjnego i przewlekłego bólu związanego z chorobą nowotworową. W ocenie bólu nowotworowego, ketoprofen (22 - 225 mg) porównywany był z morfiną podawaną parenteralnie (5 - 10mg) oraz placebo. W badaniu uczestniczyło łącznie 123 pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową. Ocenie podlegało: natężenie bólu, ocena ogólna pacjenta, działania niepożądane. Badanie trwało 6 godzin po każdym podaniu.

Wyniki: Ketoprofen (we wszystkich ocenianych dawkach) wykazał i.s. przewagę nad placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy morfiną i ketoprofen (niezależnie od dawki). Działania niepożądane po terapii ketoprofenem występowały rzadziej i miały mniejsze nasilenie.

Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową - diklofenak

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne odnoszące się ogólnie do zastosowania NLPZ (w tym diklofenaku) w leczeniu bólu nowotworowego: Mercadante 2013, Nabal 2011, Cochrane 2005 NLPZ, Mercadante 2001.

Wyniki uwzględnionych przeglądów dotyczą całej klasy NPLZ. Wyniki świadczą o porównywalnej skuteczności w całej klasie leków (brak jest jednoznacznych dowodów na poparcie przewagi jednego z NLPZ nad innymi).

Przeglądy uwzględniały 7 badań oceniających skuteczność diklofenaku względem innego NLPZ oraz 3 względem kombinacji z opioidami.

Corli 1993 – badanie otwarte, randomizowane, równoległe (1 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (doustnie 150 mg, dwa razy na dobę) i nimesulidu (doustnie 200 mg, dwa razy na dobę) oraz diklofenaku (200 mg dziennie, doodbytniczo) i nimesulidu (doodbytniczo 400 mg) w populacji 64 pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową. Czas trwania badania wyniósł 7 dni. Średni wiek pacjentów wyniósł 66 lat. Ocenie podlegały: zintegrowana ocena intensywności bólu, czas trwania snu, działania niepożądane.

Wyniki: Nie zaobserwowano i.s różnic w skuteczności między lekami i drogami podawania, podczas pierwszoetapowego leczenia bólu nowotworowego. Nimesulid był lepiej tolerowany (mniej działań niepożądanych związanych z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego).

Minotii 1998a – randomizowane, podwójnie zaślepienie (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (75 mg) i ketorolaku (10 mg lub 30 mg domięśniowo) w populacji 180 pacjentów w wieku ok. 59 lat, cierpiących na chorobę nowotworową. Czas trwania badania wyniósł 6 godzin. Ocenie podlegało: natężenie bólu, oraz potrzeba podania leku doraźnego w ciągu 1 godziny po podaniu ocenianego leku.

Wyniki: Nie stwierdzono różnic w wynikach między poszczególnymi schematami leczenia, z wyjątkiem czasu do uzyskania uczucia redukcji bólu - dwa razy dłuższy dla diklofenaku.

Panutti 1999 - randomizowane, podwójnie zaślepienie (4 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (50 mg) i ketorolaku (10 mg doustnie) podawanego w pojedynczych dawkach, 3 razy na dobę w kontynuacji przez 1 tydzień. Pomiary wykonywano co godzinę przez okres 8 godz. Leczenie trwało przez okres 7 dni (ten sam lek i dawka). Po tygodniu terapii następowała zmiana leku. W badaniu oceniano: nasilenie ból mierzonego co godzinę przez 8 godzin oraz zmienne: AUC (powierzchnia pod krzywą trwania bólu), ME (maksymalna skuteczność leku), DE (czas trwania skuteczności).

Wyniki: Nie zaobserwowano istotnej różnicy w efektywności działania przeciwbólowego o podaniu pojedynczej dawki ketorolaku i diklofenaku. Pomiary AUC, ME oraz DE wskazują na biorównoważność ocenianych leków. Odnotowano zadowalające uśmierzanie bólu podczas 7-dniowego leczenia (brak istotnej różnicy między dwoma terapiami). Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

Toscani 1994 – randomizowane, pojedynczo zaślepienie, równoległe (2 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (50 mg doustnie co 8 godzin) i ketorolaku (10 mg doustnie co 6 godz.) w populacji 100 pacjentów (wiek ok. 63 lata). Czas trwania badania wyniósł 2 tygodnie. Ocenie podlegały: natężenie bólu, działania niepożądane, ilość godzin snu, ilość godzin wolnych od bólu.

Wyniki: Odnotowano porównywalne zmniejszenie natężenia bólu w obu badanych grupach okresie 7-14 dni (ocena według wykresu). Odpowiednio 21 i 24 pacjentów w grupie ketorolaku i diklofenaku po 14 dniu badania przeszło na II poziom leczenia analgetycznego wg WHO. Senność występowała i.s. częściej w grupie diklofenaku.

Ventafriidda 1990a - pojedynczo zaślepienie, równoległe (2 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (100 mg doustnie, 2 razy na dobę) i naproksenu (550 mg doustnie, 2 razy na dobę) w populacji 100 pacjentów (wiek ok. 60 lata) z chorobą nowotworową. Czas trwania badania wyniósł 2 tygodnie. Ocenie podlegały: stopień redukcji bólu oraz działania niepożądane.

Wyniki: Skuteczność dla obu leków była podobna: zarówno w grupie naproksenu i diklofenaku odnotowano co najmniej 50% poprawę w ocenie natężenia bólu w ciągu 2 tygodni. 55 pacjentów włączono do leczenia wg schematu z kolejnego stopnia leczenia analgetycznego wg WHO (50 z powodu nieskutecznego leczenia przeciwbólowego, 9 z powodu występowania działań niepożądanych, 6 z obu powodów).

Ventafriidda 1990b - randomizowane, podwójnie zaślepienie, tryb naprzemienny (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (100 mg doustnie, 2 razy na dobę), naproksenu (250 mg doustnie, 3 razy na dobę), indometacyny (50 mg, 3 razy na dobę), piroprofenu (400 mg 3 razy na dobę), kwasu acetylosalicylowego (600 mg 3 razy na dobę), sulindak (300 mg, 2 razy na dobę), paracetamol 500 mg (3 razy na dobę) w populacji 65 pacjentów (wiek ok. 58 lat) z chorobą nowotworową. Czas trwania badania wyniósł 2 tygodnie na każde ramię, oddzielone 2-dniowym

okresem wolnym od podania leków. W badaniu oceniano: ulgę w bólu, czas snu, preferencje pacjenta, tolerancję na lek oraz występowanie działań niepożądanych.

Wyniki: w przypadku naproksenu (70,9%), diklofenaku (67,3%) i indometacyny (63,6%) odnotowano największy procentowy spadek nasilenia bólu (wyniki i.s.). Niemniej jednak średnie wyniki oceny natężenia bólu dla wszystkich badanych leków wynosiły <40/100. Nie stwierdzono innych istotnych różnic.

Wool 1991 – badanie randomizowane, pojedynczo zaślepione, równoległe (2 pkt w skali Jadad) - odnaleziono jedynie abstrakt

Badanie porównujące skuteczność diklofenaku (100 mg doodbytniczo) i ketorolaku (30 mg doodbytniczo) w populacji 60 pacjentów (wiek ok. 70 lat) z chorobą nowotworową. Czas trwania badania wynosił 12 godzin. Ocenie podlegały: nasilenie bólu, uśmierzenie bólu, ogólna ocena lekarza i pacjenta; wymaganie wprowadzenia dodatkowego leku przeciwbólowego, w przypadku nieskuteczności prowadzonej terapii.

Wyniki: Oba oceniane schematy okazały się skuteczne w redukcji bólu w okresie 12 godzin. W grupie ketorolaku odnotowano i.s. wyższą skuteczność w uśmierzaniu bólu w okresie 8 godzin. Lekarze i pacjenci byli bardziej skłonni do przyznania wyższej oceny w zakresie działania przeciwbólowego dla ketorolaku niż diklofenaku.

Bjorkman 1993 – randomizowane, podwójnie zaślepione, tryb naprzemienny (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące diklofenak (50 mg doodbytniczo, 3 razy na dobę) z placebo, dodany do terapii z zastosowaniem morfiny podawanej dożylnie w populacji 16 pacjentów (wiek ok. 63 lata). Czas trwania badania wynosił 5 dni (po 2 dni na oceniane schematy, 1 dzień – okres eliminacji leku). Oceniano: łagodzenie bólu, zużycie morfiny, działania niepożądane.

Wyniki: Średnia odpowiedź na leczenie po zastosowaniu diklofenaku była większa u pacjentów bez przerzutów (4 chorych), niż u 11 chorych z przerzutami do kości (41,4% vs. 18,6%). Odnotowano i.s. redukcję dawki morfiny (o 10%) w grupie diklofenaku względem placebo (82,8 mg vs 95,0 mg na dobę) oraz 26% zmniejszenie natężenia bólu (wynik statystycznie nieistotny). Nie obserwowano występowania działań niepożądanych wśród 15 pacjentów, którzy ukończyli badanie.

Minotti 1989 – randomizowane, podwójnie zaślepione (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące diklofenak (doustnie 50 mg) vs. kwas acetetylsalicylowy + kodeina (640 mg + 60 mg) w populacji 99 chorych na raka (tylko 26 pacjentów ukończyło badanie). Czas trwania badania wynosił 10 dni. W badaniu oceniano: nasilenie bólu (w skali VAS), skutki uboczne, ogólną ocenę badacza, wyniki morfologii, liczbę płytek krwi, stężenie kreatyniny w surowicy, czas trwania udziału pacjenta w badaniu

Wyniki: Ostatecznie, średni czas trwania badania wyniósł 4,65 z planowanych 10 dni ze względu na nieskuteczność leczenia i występowanie działań niepożądanych. Wszystkie porównywane schematy wykazały podobną skuteczność, ale wyniki analizy występowania działań niepożądanych wskazują na nieco lepszy profil bezpieczeństwa diklofenaku.

Minotti 1998b - randomizowane, podwójnie zaślepione, równoległe (3 pkt w skali Jadad)

Badanie porównujące diklofenak (50mg doustnie, 4 razy na dobę) vs. diklofenak + kodeina (50 + 40 mg, cztery razy na dobę) oraz vs. diklofenak + imipramina (10 mg, wiek > 65 lat i 25 mg, wiek <65, trzy razy dziennie) populacji 184 pacjentów (wiek ok. 61 lat) cierpiących na chorobę nowotworową. Czas trwania badania - 7 dni. W badaniu oceniano: natężenie bólu i redukcję bólu (skala VAS), nasilenie depresji oraz ogólną ocenę skuteczności i tolerancji w opinii badacza.

Wyniki: Nie odnotowano różnic i.s. między ocenianymi schematami. Wszystkie wykazały i.s. skuteczność w redukcji natężenia bólu. Krótkotrwałe leczenie z zastosowaniem diklofenaku wraz imipraminą lub kodeiną zapewnia działanie przeciwbólowe równoważne stosowaniu diklofenaku w monoterapii. Brak różnic w nasileniu depresji w obu grupach.

Bezpieczeństwo – inf. dodatkowe

Według ChPL stosowanie karbamazepiny może wiązać się z występowaniem następujących działań niepożądanych:

- bardzo często występują: leukopenia, zawroty głowy, ataksja, senność, złe samopoczucie; wymioty, zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego: gamma-glutamylotranspeptydazy (zwykle nieistotne klinicznie), alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka (także ciężkie postaci).

- często występują: bóle głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (nieostre widzenie), suchość błon śluzowych ust, brak apetytu, podniesienie poziomu fosfatazy zasadowej, trombocytopenia, eozynofilia, hiponatremia, która powoduje zatrzymanie płynów, obrzęki, zwiększenie masy ciała i zmniejszoną osmolarność osocza.

Według ChPL stosowanie gabapentyny może wiązać się z występowaniem następujących działań niepożądanych:

- bardzo często: senność, uczucie zmęczenia, zawroty i bóle głowy, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, drażliwość, bezsenność, zaburzenia chodu, oczopląs, mrowienie w kończynach, utrata łaknienia, gorączka, zakażenie wirusowe.

- często: zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego, zakażenie dróg moczowych, układu oddechowego, leukopenia, zaburzenia łaknienia, zaburzenia widzenia, oczopląs, zaburzenia koordynacji, zaburzenia czucia, drgawki, drżenie rąk, drżenie drobnofalowe, bóle stawów, mięśni, pleców, ból o innej lokalizacji, wzmożenie, osłabienie lub zniesienie odruchów, biegunka, niewyraźna mowa, zaburzenia myślenia, depresja, lęk, nerwowość, wrogość, niepamięć, suchość błon śluzowych jamy ustnej, splątanie, chwiejność emocjonalna, duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, zapalenie dziąseł, obrzęk twarzy, obrzęki obwodowe, plamica, osutka, świąd, trądzik, niemoc płciowa, zaburzenia chodu, złe samopoczucie, zespół grypowy.

Według ChPL stosowanie ketoprofenu może wiązać się z występowaniem następujących działań niepożądanych:

- często (stosowanie doustne): niestrawność, ból brzucha, nudności, wymioty; niezbyt często: ból i zawroty głowy, senność, zaparcie, biegunka, wzdęcia, zapalenie błony śluzowej żołądka, wysypka, zaczerwienienie, świąd, obrzęk, zmęczenie;

- często (stosowanie dożylnie, domięśniowe): bóle głowy, astenia, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, osłabieniem zawroty głowy, depresja, nerwowość, koszmary senne, senność, szumy uszne, zaburzenia widzenia, obrzęki

Według ChPL stosowanie diklofenaku może wiązać się z występowaniem następujących działań niepożądanych:

- często: bóle głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia, anoreksja, wysypka, podrażnienie w miejscu podania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania ocenianych substancji czynnych (karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych). Szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą: karbamazepina – ok. 127 tys. zł; gabapentyna – ok. 636 tys.; ketoprofen – ok. 2,482 mln oraz diklofenaku ok. 470 tys.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Ponadto, z uwagi na brak precyzyjnych danych epidemiologicznych oszacowanie koszty mogą być obarczone błędem.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Ketoprofen, diklofenak

Wszystkie rekomendacje pozytywnie odnoszą się do zastosowania NLPZ w leczeniu bólu związanego z chorobą nowotworową. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym ketoprofen i diklofenak) stosowane są jako leki z wyboru w leczeniu bólu nowotworowego łagodnego (I stopień drabiny WHO) oraz w połączeniu z opioidami w bólach o większym natężeniu. Niesteroidowe leki zapalne mogą zwiększać działanie przeciwbólowe opioidów, a także hamować rozwój hiperalgezji opioidowej. Dodatkowo, wskazane jest ich zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego wynikającego z ucisku guza na nerw lub splot nerwowy.

Gabapentyna, karbamazepina

Wszystkie rekomendacje pozytywnie odnoszą się do zastosowania leków przeciwdrgawkowych jako terapii wspomagającej leczenie bólu. Strategią leczenia jest politerapia opioidem z dodaniem leku przeciwdrgawkowego lub przeciwdepresyjnego. Rekomendowane jest stosowanie pregabaliny oraz gabapentyny. Karbamazepina nie jest ujęta w najnowszych wytycznych leczenia bólu u chorych z rozpoznaniem nowotworu.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-16/2013, Karbamazepina, gabapentyna, ketoprofen, diklofenak w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Warszawa, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.