



**Protokół nr 3/2014  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 20 stycznia 2014 roku  
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. Marzanna Bieńkowska
2. Paweł Grieb
3. Lucjusz Jakubowski
4. Andrzej Kokoszka
5. Agata Maciejczyk
6. Aleksandra Michowicz
7. Tomasz Pasiński
8. Zbigniew Szawarski
9. Janusz Szyndler
10. Barbara Wójcik-Klikiewicz

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 stanowisk w sprawie oceny leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów).
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: temozolomid w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C47.9 (nerwy obwodowe i układ nerwowy wegetatywny, umiejscowienie nieokreślone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: winorelbiny w rozpoznaniach: międzybłoniak opłucnej, chłoniak niezziarniczny rozlany (rozlany chłoniak niezziarniczny, nie określony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C78.7 (wtórny nowotwór



złośliwy wątroby), C62 (jądro, nie określone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

8. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: Afinitoru (ewerolimus) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C75.9 (nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nie określony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
9. Przygotowanie stanowiska w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
10. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
  - 1) donepezilum we wskazaniach: otępienie w przebiegu choroby Lewy’ego, otępienie w przebiegu choroby Parkinsona;
  - 2) rivastigminum we wskazaniu: otępienie w przebiegu choroby Lewy’ego;
  - 3) quetiapinum we wskazaniu: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem.
11. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
  - 1) amitriptylinum we wskazaniach: neuralgie, ból neuropatyczny;
  - 2) carbamazepinum we wskazaniach: neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny w tym ból fantomowy;
  - 3) diclofenacum we wskazaniu: dyskopatie;
  - 4) dinatrii clodronas we wskazaniu: postępujące kostniejące zapalenie mięśni.
12. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniach: leczenie ziarniniakowych chorób płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; sarkoidoza.
13. Przygotowanie opinii odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: prednizon i takrolimus we wskazaniu: leczenie miastenii, zespołów miastenicznych, miopatii zapalnych oraz neuropatii zapalnych.
14. Losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 10 i 17 lutego 2014 r.
15. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski.

**Ad.2.** Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez Tomasza Pasierskiego.

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

Na skutek zgłoszonych konfliktów, jeden z członków Rady został jednogłośnie wyłączony z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym pkt 4 porządku obrad, zaś dwóch członków Rady zostało jednogłośnie wyłączonych z głosowania i udziału w pracach nad tematem objętym 10 pkt porządku obrad.



Przewodniczący Rady Tomasz Pasierski, który zgłosił konflikt interesów oświadczył, że ponieważ w dzisiejszym posiedzeniu nie bierze udziału żaden z dwóch Wiceprzewodniczący Rady któremu mógłby czasowo przekazać prowadzenie posiedzenia, poprowadzi je w całości osobiście.

**Ad.4.** Pracownicy Agencji przedstawili najistotniejsze informacje z Analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-RK-4350-1/2013 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

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

- 1) Lonquex (lipegfilgrastym) – w ramach chemioterapii bezpłatnie podawanej pacjentom hospitalizowanym - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw;
- 2) Lonquex (lipegfilgrastym) – jako lek dostępny w aptece na receptę - w wyniku głosowania 9 głosów za, 0 głosów przeciw.

**Ad.5.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-42/2013 „Temozolomid we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C47.9 nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 10 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem.

**Ad.6.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-BP-431-17/2013 „Winorelbina w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak opłucnej) oraz C83.9 (chłoniak niezłośliwy rozlany/rozlany chłoniak niezłośliwy, nie określony)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 1 głosie przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem.

**Ad.7.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-48/2013 „Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 6 głosami za przy 4 głosach przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem.

**Ad.8.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-431-39/2013 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony (C75.9)”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 10 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem.

**Ad.9.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-431-21/2013 „Streptozocyna, we wskazaniach: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określona (ICD10: C25.9)”.



Następnie projekt stanowiska przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 1 głosie przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej stanowiskiem.

**Ad.10.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-RK-434-21/2013 „Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”.

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.

**Ad.11.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu nr: AOTM-RK-434-23/2013 „Karbamazepina, amitriptylina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych.”

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 10 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

**Ad.12.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-25/2013 „Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniu: ziarniniakowe choroby płuc”.

Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 10 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

**Ad.13.** Pracownik Agencji przedstawił najistotniejsze informacje z raportu Nr: AOTM-OT-434-9/2013 „Takrolimus i prednizon we wskazaniach: miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne”.

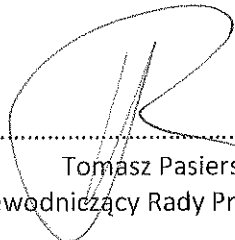
Następnie projekt opinii przedstawił wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie członek Rady.

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 10 głosami za przy 0 głosów przeciw przyjęła uchwałę, będącą jej opinią.

**Ad.14.** Przeprowadzono losowanie składów Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 10 i 17 lutego 2014 r.

**Ad.15.** Prowadzący posiedzenie Tomasz Pasierski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 14:10.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

  
.....  
Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Przejrzystości



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 17/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), w ramach chemioterapii bezpłatnie podawanej pacjentom hospitalizowanym, w ramach wspólnej grupy limitowej z pegfilgrastymem, czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Rada akceptuje proponowany przez wnioskodawcę [REDACTED].*

**Uzasadnienie**

*Lek Lonquex (lipegfilgrastym) został zarejestrowany w Unii Europejskiej procedurą centralną jako lek innowacyjny pod koniec ubiegłego (2013) roku i doświadczenia z jego stosowaniem są bardzo ograniczone. Jego substancja czynna jest jednak pod względem budowy chemicznej i własności farmakologicznych bardzo zbliżona do substancji czynnej leku pegfilgrastym (Neulasta) zarejestrowanego i stosowanego w Polsce od lat. Rada odnotowała, że w jednym z badań klinicznych 3 fazy przedstawionych w dokumentacji rejestracyjnej leku Lonquex brali udział także pacjenci z Polski. Rada podtrzymuje uprzednio przyjęte stanowiska Rady Konsultacyjnej i Prezesa AOTM, że różnorodność dostępnych produktów leczniczych stymulujących rozwój kolonii granulocytów jest zasadna, gdyż daje możliwość wyboru terapii.*



## **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13 (data wpływu do AOTM 8 listopada 2013) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Lonquex (lipegfilgrastimum) 6 mg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909991072469 jako lek dostępny w aptece na receptę: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

## **Problem zdrowotny**

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. Neutropenię dzieli się na: łagodną (liczba granulocytów  $1000-1500/\mu\text{l}$ ) umiarkowaną (liczba granulocytów  $500-1000/\mu\text{l}$ ) i ciężką (liczba granulocytów  $< 500/\mu\text{l}$ ).

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Lonquex (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki stymulujące tworzenie kolonii; kod ATC: L03AA14) zawiera substancję czynną lipegfilgrastym będący kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu N-acetyloneuraminowego i N-acetylogalaktozaminy. Ludzki czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów czynnościowych ze szpiku kostnego. Filgrastym jest nieglikozylowanym, rekombinowanym, metioninowym ludzkim G-CSF. Lipegfilgrastym jest postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Lipegfilgrastym wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym.

## **Alternatywne technologie medyczne**

W populacji chorych z neutropenią u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych w analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazuje się na 3 potencjalne opcje terapeutyczne: pegfilgrastym, filgrastym oraz lenograstym, należące do grupy czynników stymulujących wzrost granulocytów (G-CSF). Niemniej jednak, ze względu na mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby, jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji wskazano pegfilgrastym. Wybór wnioskodawcy uznano za zasadny.

## **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena, czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej wykazuje „nie gorszą” (non-inferiority) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy randomizowane badania (Study XM22-02, Study XM22-03, Study XM22-04) porównujące bezpośrednio lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (Study XM22-02, Study XM22-03) oraz placebo (Study XM22-04), dostępne podczas tworzenia AKL wnioskodawcy jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. Po udostępnieniu materiałów i przeanalizowaniu metodologii badań, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu wnioskodawcy zdecydowali się na włączenie protokołów/manuskryptów ww. badań do analizy głównej. Manuskrypt do badania Study XM22-03 został opublikowany w czasie końcowych prac nad raportem wnioskodawcy (Bondarenko 2013).

Badanie Study XM22-04 (porównujące lipegfilgrastym z placebo) wnioskodawca przedstawił w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, traktując jako dowód z zakresu analizy bezpieczeństwa.

Dane z nieopublikowanych badań uwzględnione w materiałach wnioskodawcy zawarte zostały również w raporcie oceny EMA procedura nr: EMEA/H/C/002556/0000, maj 2013 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

## Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Study XM22-03 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, liczby zgonów, działań niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, hospitalizacji, antybiotykoterapii z powodu gorączki neutropenicznej z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych dla 12-tygodniowego okresu leczenia zaliczono: łysienie, nudności, astenię oraz neutropenię. Wyniki wskazują, iż lipegfilgrastym charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

Zidentyfikowane na stronie EMA dane dot. bezpieczeństwa wskazują, że do najczęściej odnotowanych działań niepożądanych należą: bóle mięśniowo-szkieletowe, niedokrwistość, hipokaliemia, ból głowy, reakcje skórne oraz ból w klatce piersiowej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lonquex do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą bóle mięśniowo-szkieletowe. Bóle mięśniowo-szkieletowe mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie, są przemijające i można je zwalczyć u większości pacjentów standardowymi lekami przeciwbólowymi.

Do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych zaliczono natomiast: małopłytkowość, hipokaliemie, bóle głowy, reakcje skórne (rumień, wysypka) oraz bóle w klatce piersiowej. Należy podkreślić, że na wystąpienie małopłytkowości wpływa w znamienym stopniu stosowanie chemioterapii mielosupresyjnej.

Po stosowaniu preparatu Lonquex niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) obserwowano reakcje nadwrażliwości, takie jak alergiczne reakcje skórne, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i poważne reakcje alergiczne. Niezbyt często zgłaszano również występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc.

Po leczeniu LIPEGF mogą wystąpić odwracalne, łagodne lub umiarkowane zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej bez powiązanych efektów klinicznych. Jest to najprawdopodobniej związane z podwyższonym poziomem liczby neutrofilii.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności lipegfilgrastymu (produkt leczniczy Lonquex, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego we wskazaniu:



skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych.

Populację docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci leczeni chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), którzy jednocześnie otrzymują czynniki wzrostowe G-CSF. Ocenianą interwencją stanowi lek Lonquex (lipegilgrastym, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce). Lek Lonquex należy do grupy długo działających G-CSF. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lonquex

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji produktu leczniczego Lonquex (długo działający czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, G-CSF) zawierającego lipegfilgrastym, stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

Liczebność populacji docelowej obliczono z wykorzystaniem danych NFZ odnośnie liczby opakowań zrefundowanych leków G-CSF w latach 2012-2013 (w roku 2013 dane obejmowały okres od stycznia do kwietnia).

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji leku Lonquex, stosowanego w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym chemioterapią cytotoksyczną, przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (lata 2014-2018).

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusz istniejący: produkt leczniczy Lonquex nie podlega refundacji; skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0 nie ulega zmianie w horyzoncie analizy oraz scenariusz nowy: produkt leczniczy Lonquex podlega refundacji we wskazaniu rejestracyjnym wchodząc w skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0: grupa limitowa 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych i grupa limitowa 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

## **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W związku z tym, że Lonquex (lipegfilgrastym) został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej niedawno, tj. 25 lipca 2013 roku, nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania przedmiotowej technologii medycznej.

W związku z powyższym zestawiono rekomendacje dotyczące stosowania całej grupy leków, tj. czynników wzrostu granulocytów.

Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych, wszystkie rekomendacje były pozytywne i rekomendowały stosowanie leków z grupy G-CSF u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia neutropenii.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4350-1/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.

### **Karta niejawności**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 18/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie oceny leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych)

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), jako leku dostępnego w aptece na receptę.*

**Uzasadnienie**

*Lek Lonquex (lipegfilgrastym) został zarejestrowany w Unii Europejskiej procedurą centralną jako lek innowacyjny pod koniec ubiegłego (2013) roku i doświadczenia z jego stosowania są bardzo ograniczone. Uznając za dopuszczalne podawanie leku Lonquex w warunkach szpitalnych zapewniających bieżącą ocenę reakcji pacjenta na leczenie, Rada uważa zarazem podawanie tego leku pacjentom niehospitalizowanym za obarczone nieuzasadnionym ryzykiem.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2013 r. znak: MZ-PLR-460-19449-4/KWA/13 (data wpływu do AOTM 8 listopada 2013) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Lonquex (lipegfilgrastim) 6 mg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN: 5909991072469 jako lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

**Problem zdrowotny**

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. Neutropenię dzieli się na: łagodną (liczba granulocytów  $1000-1500/\mu\text{l}$ ) umiarkowaną (liczba granulocytów  $500-1000/\mu\text{l}$ ) i ciężką (liczba granulocytów  $<500/\mu\text{l}$ ).



## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Lonquex (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki stymulujące tworzenie kolonii; kod ATC: L03AA14) zawiera substancję czynną lipegfilgrastym będący kowalencyjnym połączeniem filgrastymu z jedną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu (PEG) poprzez węglowodanowy łącznik składający się z glicyny, kwasu N-acetylonauraminowego i N-acetylogalaktozaminy. Ludzki czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofili czynnościowych ze szpiku kostnego. Filgrastym jest nieglikozylowanym, rekombinowanym, metioninowym ludzkim G-CSF. Lipegfilgrastym jest postacią filgrastymu o dłuższym okresie półtrwania, z powodu zmniejszonego klirensu nerkowego. Lipegfilgrastym wiąże się z ludzkim receptorem G-CSF jak filgrastym i pegfilgrastym.

## Alternatywne technologie medyczne

W populacji chorych z neutropenią u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych w analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazuje się na 3 potencjalne opcje terapeutyczne: pegfilgrastym, filgrastym oraz lenograstym, należące do grupy czynników stymulujących wzrost granulocytów (G-CSF). Niemniej jednak, ze względu na mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji wskazano pegfilgrastym. Wybór wnioskodawcy uznano za zasadny.

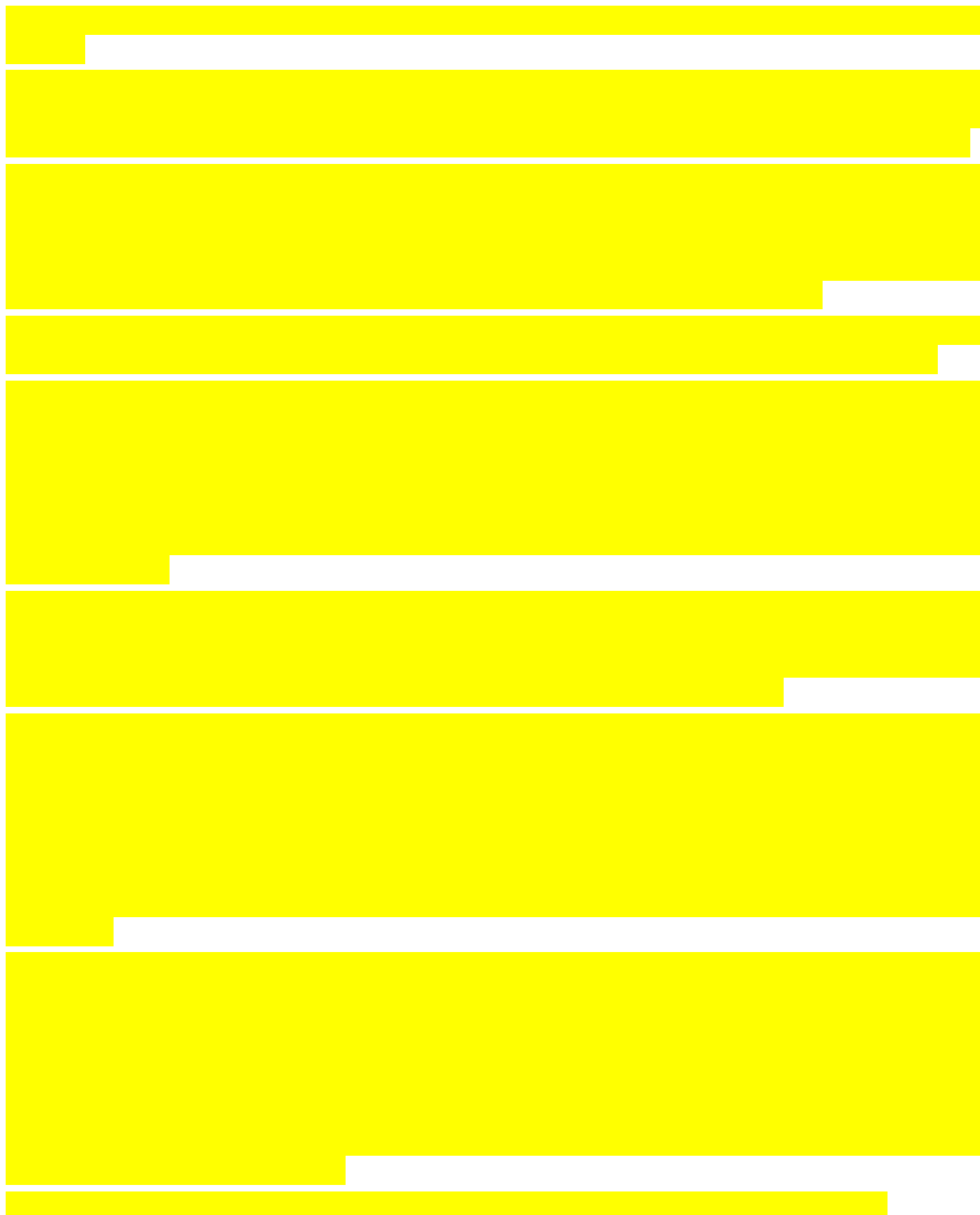
## Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena, czy zastosowanie lipegfilgrastymu (preparat Lonquex) w leczeniu dorosłych pacjentów poddanych chemioterapii cytotoksycznej z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia występowania gorączki neutropenicznej wykazuje „nie gorszą” (non-inferiority) skuteczność kliniczną oraz porównywalny profil bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono trzy randomizowane badania (Study XM22-02, Study XM22-03, Study XM22-04) porównujące bezpośrednio lipegfilgrastym z pegfilgrastymem (Study XM22-02, Study XM22-03) oraz placebo (Study XM22-04), dostępne podczas tworzenia AKL wnioskodawcy jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych/posterów. Po udostępnieniu materiałów i przeanalizowaniu metodologii badań, kryteriów włączenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji autorzy przeglądu wnioskodawcy zdecydowali się na włączenie protokołów/manuskryptów ww. badań do analizy głównej. Manuskrypt do badania Study XM22-03 został opublikowany w czasie końcowych prac nad raportem Wnioskodawcy (Bondarenko 2013).

Badanie Study XM22-04 (porównujące lipegfilgrastym z placebo) wnioskodawca przedstawił w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, traktując jako dowód z zakresu analizy bezpieczeństwa.

Dane z nieopublikowanych badań uwzględnione w materiałach wnioskodawcy zawarte zostały również w raporcie oceny EMA procedura nr: EMEA/H/C/002556/0000, maj 2013 r.



### **Skuteczność praktyczna**

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu Study XM22-03 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych, liczby zgonów, działań niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych, hospitalizacji, antybiotykoterapii z powodu gorączki neutropenicznej z powodu gorączki neutropenicznej lub infekcji. Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych dla 12-tygodniowego okresu leczenia zaliczono: łysienie, nudności, astenię oraz neutropenię. Wyniki

wskazują, iż lipegfilgrastym charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak pegfilgrastym.

Zidentyfikowane na stronie EMA dane dot. bezpieczeństwa wskazują, że do najczęściej odnotowanych działań niepożądanych należą: bóle mięśniowo-szkieletowe, niedokrwistość, hipokaliemia, ból głowy, reakcje skórne oraz ból w klatce piersiowej.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Lonquex do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą bóle mięśniowo-szkieletowe. Bóle mięśniowo-szkieletowe mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie, są przemijające i można je zwalczyć u większości pacjentów standardowymi lekami przeciwbólowymi.

Do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych zaliczono natomiast: małopłytkowość, hipokaliemie, bóle głowy, reakcje skórne (rumień, wysypka) oraz bóle w klatce piersiowej. Należy podkreślić, że na wystąpienie małopłytkowości wpływa w znamienym stopniu stosowanie chemioterapii mielosupresyjnej.

Po stosowaniu preparatu Lonquex niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) obserwowano reakcje nadwrażliwości, takie jak alergiczne reakcje skórne, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i poważne reakcje alergiczne. Niezbyt często zgłaszano również występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc.

Po leczeniu LIPEGF mogą wystąpić odwracalne, łagodne lub umiarkowane zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej bez powiązanych efektów klinicznych. Jest to najprawdopodobniej związane z podwyższonym poziomem liczby neutrofilii.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności lipegfilgrastymu (produkt leczniczy Lonquex, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) stosowanego we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych.

Populację docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci leczeni chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), którzy jednocześnie otrzymują czynniki wzrostowe G-CSF. Ocenianą interwencją stanowi lek Lonquex (lipegfilgrastym, 6 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). Lek Lonquex należy do grupy długo działających G-CSF. Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lonquex

[Redacted content]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu NFZ w przypadku refundacji produktu leczniczego Lonquex (długo działający czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, G-CSF) zawierającego lipegfilgrastym, stosowanego w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

Liczebność populacji docelowej obliczono z wykorzystaniem danych NFZ odnośnie liczby opakowań zrefundowanych leków G-CSF w latach 2012-2013 (w roku 2013 dane obejmowały okres od stycznia do kwietnia).



[REDAKTOWANE]

Analizę wpływu na budżet płatnika wprowadzenia refundacji leku Lonquex, stosowanego w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym chemioterapią cytotoksyczną, przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (lata 2014-2018).

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusz istniejący: produkt leczniczy Lonquex nie podlega refundacji; skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0 nie ulega zmianie w horyzoncie analizy oraz scenariusz nowy: produkt leczniczy Lonquex podlega refundacji we wskazaniu rejestracyjnym wchodząc w skład grup limitowych 133.0 oraz 1045.0: grupa limitowa 133.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - immunostymulujące - czynniki stymulujące wzrost granulocytów; kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Nowotwory złośliwe, Neutropenia w chorobach nowotworowych i grupa limitowa 1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę; kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W związku z tym, że Lonquex (lipegfilgrastym) został dopuszczony na terenie Unii Europejskiej niedawno, tj. 25 lipca 2013 roku, nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania przedmiotowej technologii medycznej.

W związku z powyższym zestawiono rekomendacje dotyczące stosowania całej grupy leków, tj. czynników wzrostu granulocytów.

Odnaleziono łącznie 9 rekomendacji klinicznych, wszystkie rekomendacje były pozytywne i rekomendowały stosowanie leków z grupy G-CSF u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia neutropenii.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-4350-1/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Lonquex (lipegfilgrastym) we wskazaniu: skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu nowotworów złośliwych (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych), styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.

#### **Karta niejawności**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 19/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10  
C47.9. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie temozolomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Nie odnaleziono żadnych rekomendacji, klinicznych bądź refundacyjnych, odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego. Ponadto, zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C47.9. chemioterapia nie znajduje zastosowania.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: temozolomid w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C47.9 - nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone.

Tryb zlecenia: art. 31 e 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.).

W piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na wykonanie raportu skróconego, ograniczonego do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

**Problem zdrowotny**

Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i AUN tworzą zróżnicowaną grupę chorób nowotworowych powstających z komórek tworzących nerwy i zwoje nerwowe. Zalicza się do nich: złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (ang. malignant peripheral nerve sheath tumors, MPNST), które powstają z gałęzi nerwów obwodowych bądź pochewek nerwów obwodowych.



W przeszłości nowotwór ten był także opisywany jako złośliwy nerwiak osłonowy lub mięsak pochodzenia nerwowego.

Jest to nowotwór rzadki, występujący u 0,001% populacji całkowitej. Natomiast wśród chorych na mięsaki częstość występowania MPNST wynosi 5–10%. Nowotwory te powstają najczęściej de novo i występują u 2–29% chorych z rozpozną nerwiakowłókniakowatością typu 1 (NF1).

Nowotwory te (MPNST) występują najczęściej w obrębie tułowia (50% przypadków) górnych i dolnych kończyn (30% chorych na MPNST), głowy i szyi (30% przypadków), wywodzące się z prymitywnych komórek neuroektodermy. Natomiast mięsak jest określany jako MPNST, gdy spełnia jedno z 3 poniższych kryteriów:

1. guz rozwija się w nerwie obwodowym;
2. guz rozwija się z osłonek nerwowych wcześniej istniejącego nowotworu łagodnego, najczęściej neurofibroma;
3. guz wykazuje zbiór histologicznych cech zróżnicowania komórek typu komórek Schwanna.

Rozwija się on zazwyczaj u osób dorosłych w wieku 20–50 lat, w głębiej położonych tkankach miękkich, pomiędzy anatomicznymi przedziałami, i typowo wykazuje łączność z głównymi pniami nerwowymi.

Postępowaniem z wyboru w leczeniu MPNST jest leczenie chirurgiczne. Radioterapia adiuwantowa jest rekomendowana jedynie w zaawansowanych miejscowo i dużych guzach, przy stwierdzeniu dodatnich marginesów (podaje się ją w skojarzeniu z brachyterapią do dawki całkowitej 60Gy), natomiast zastosowanie chemioterapii nie wiąże się z uzyskaniem większego odsetka przeżyć 5-letnich. Jest ona jednakże stosowana jako leczenie adiuwantowe w przypadku guzów mniejszych niż 5 cm, jak również u chorych z ryzykiem obecności przerzutów nowotworowych.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O<sub>6</sub> guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N<sub>7</sub>. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktów metylowych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W trakcie opracowywania raportu wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowisk w przedmiotowej sprawie. W otrzymanej opinii jeden z ekspertów podkreśla, iż stosowanie temozolomidu w analizowanym wskazaniu nie powinno być finansowane ze środków publicznych, a obecnie stosowaną, najskuteczniejszą oraz rekomendowaną technologią medyczną w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego jest postępowanie chirurgiczne, zaś udział innych metod (radioterapia i chemioterapia) jest marginalny. Ekspert podkreślił również fakt, iż skuteczność ocenianej substancji czynnej została potwierdzona jedynie w odniesieniu do pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (złośliwe glejaki).

Ponadto również na podstawie przeglądu literatury klinicznej (odnalezionych, w wyniku niesystematycznego wyszukiwania, studiów przypadku chorych na MPNST) oraz w świetle braku rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i AUN, stwierdzono, iż w tym wskazaniu metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Należy także podkreślić, iż nie odnaleziono żadnych doniesień odnoszących się do stosowania temozolomidu w analizowanym w niniejszym opracowaniu wskazaniu. Mając na uwadze powyższe, wskazanie bezpośredniego komparatora dla temozolomidu, podawanego w przypadku nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nie było możliwe.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 27.12.2013 r.) nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań pierwotnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej

substancji czynnej temozolomid w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem kwalifikowanym do kodu wg ICD-10: C47.9 (nowotwór złośliwy - nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone).

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania temozolomidu w ocenianej populacji chorych, informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Temodal.

U pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym leczonych temozolomidem w skojarzeniu z radioterapią lub w monoterapii poprzedzonej radioterapią, lub w monoterapii u pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy i zmęczenie. Drgawki bardzo często występowały u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym, otrzymujących monoterapię. Wysypka bardzo często występowała u pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym otrzymujących temozolomid równocześnie z radioterapią lub w monoterapii, zaś często występowała w przypadku glejaka wykazującego wznowę. Większość odchyleń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często lub bardzo często w obu wskazaniach. Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym temozolomidu. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i zdarzeń niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w stopniu 3. i 4., w tym neutropenia, wystąpiły u 8 % pacjentów. Zaburzenia liczby trombocytów w stopniu 3. i 4, w tym trombocytopenia, wystąpiły u 14 % pacjentów otrzymujących temozolomid.

Podczas badań klinicznych dotyczących leczenia glejaka złośliwego wykazującego wznowę lub progresję najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w szczególności nudności (43 %) i wymioty (36 %). Objawy te wykazywały zwykle stopień nasilenia 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i ustępowały samoistnie albo były szybko opanowywane za pomocą standardowego leczenia przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4 %. Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3 lub 4 występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i (lub) przerwania leczenia temozolomidem odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji. Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Ponadto podczas wyszukiwania dodatkowych informacji dotyczący bezpieczeństwa na stronach urzędów (URPL, EMA, FDA) rejestracji, na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat pt: "Ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem temozolomidu". Podsumowano w nim dotychczasowe zgłoszenia dotyczące występowania uszkodzenia wątroby, w tym przypadków niewydolności wątroby zakończonych zgonem, u pacjentów przyjmujących temozolomid. Wg informacji przedstawionych w komunikacie, toksyczny wpływ temozolomidu na wątrobę może wystąpić kilka lub więcej tygodni po rozpoczęciu leczenia lub po przerwaniu leczenia temozolomidem. Ponadto wskazano, iż należy przeprowadzić badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku nieprawidłowych wyników należy dokładnie rozważyć decyzję o rozpoczęciu leczenia temozolomidem, oceniając ryzyko i korzyści dla danego pacjenta; po każdym cyklu leczenia oraz u pacjentów stosujących lek w schemacie 42-dniowym w połowie cyklu leczenia należy powtórzyć badania czynności wątroby, a u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko kontynuacji leczenia.

W uzasadnieniu do powyższego komunikatu wskazano, iż dokonano przeglądu ciężkich, w tym zakończonych zgonem przypadków hepatotoksyczności opisywanych u pacjentów przyjmujących temozolomid. Łącznie zidentyfikowano 44 przypadki uszkodzenia wątroby, w tym przypadki niewydolności wątroby zakończonej zgonem; zgon występowały średnio od 42 do 77 dnia od rozpoczęcia leczenia temozolomidem. Zgłoszono również przypadki toksycznego wpływu leku na wątrobę nieprowadzącego do zgonu, o zmiennym czasie ujawnienia do 122 dni. Charakterystyki

Produktów Leczniczych zawierających temozolomid przedstawiają informacje o hepatotoksyczności, ale nie obejmują one przypadków uszkodzenia komórek wątroby i niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu oraz szczególnych zaleceń dotyczących monitorowania czynności wątroby. W związku z powyższym profil bezpieczeństwa temozolomidu jest aktualizowany o ryzyko uszkodzenia hepatocytów oraz wystąpienia niewydolności wątroby.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Temozolomid jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie glejaków mózgu (C71)”. Pacjenci są kwalifikowani do ww. programu po spełnieniu kryteriów włączenia do leczenia i są następnie leczeni wg ściśle zdefiniowanych zasad. Wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach powyższego programu finansowanych jest 36 produktów leczniczych zawierających w swoim składzie substancję czynną temozolomid w opakowaniach o zróżnicowanych wielkościach dawek i zawartości opakowań, poziom odpłatności za oceniany lek w tym programie – bezpłatny dla pacjenta.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA temozolomid w ocenianym wskazaniu: nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone (C47.9) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012 - 2013 wydano łącznie 9 zgód na leczenie temozolomidem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Liczba wniosków na leczenie temozolomidem wyniosła w roku 2012 - 4 wnioski oraz w 2013 roku – 1 wniosek. Natomiast „wartość leku dla cyklu – zgoda” wyniosła 82 913,39 PLN, a w roku 2013 „wartość leku dla cyklu - zgoda” wyniosła 7 897,50 PLN.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wykonanego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania temozolomidu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego.

Jednakże należy wskazać, iż nie odnaleziono również „negatywnych” tj. jednoznacznych zaleceń niestosowania temozolomidu w ocenianym wskazaniu.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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.), z uwzględnieniem raportu Temozolomid we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C47.9 nowotwór złośliwy – nerwy obwodowe i autonomiczny układ nerwowy, nieokreślone, AOTM-OT-431-42/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 20/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C45.0 oraz C83.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C45.0 oraz C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

*Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego winorelbinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.*

**Uzasadnienie**

*Stosowanie winorelbiny we wskazaniu C45.0 może mieć miejsce w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia w przypadkach zaawansowanych klinicznie w stadium uniemożliwiającym pierwotne leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym lub u chorych z nawrotem choroby po leczeniu chirurgicznym.*

*Rozpatrywana technologia może znajdować także zastosowanie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia we wskazaniu C83.9 jako składnik terapii wielolekowych, zwłaszcza w skojarzeniu z gemcytabiną.*

*Mimo braku wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych oraz braku rekomendacji klinicznych we wskazaniu C83.9, przy 2 rekomendacjach klinicznych dla wskazania C45.0, odnaleziono 7 badań klinicznych dla rozpoznania „międzybłoniak opłucnej” oraz 6 badań klinicznych dla rozpoznania „rozlany chłoniak nieziarniczny”, dotyczących w obu wskazaniach zarówno monoterapii jak i terapii skojarzonej z wykorzystaniem winorelbiny. W badaniach odnotowywano wysoki odsetek odpowiedzi ogólnej, u znaczącej procentowo liczby chorych w poszczególnych badaniach stwierdzano także dłuższy czas przeżycia całkowitego, przy stosunkowo małej toksyczności nie będącej bezpośrednią przyczyną zgonów oraz poprawę samopoczucia psychicznego pacjentów.*



*Dla obu wskazań nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zasad finansowania terapii z wykorzystaniem winorelbiny. Zwraca natomiast uwagę fakt finansowania winorelbiny ze środków publicznych w ponad 600 rozpoznaniach, zgodnie z załącznikiem C.63 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), w tym także wskazania będące przedmiotem wniosku. Nakłady poniesione przez płatnika publicznego na refundację winorelbiny we wskazaniach międzybłoniak opłucnej i chłoniak niezziarniczny rozlany były znikome.*

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 z 2.10.2013 dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie winorelbiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak opłucnej) i C83.9 (chłoniak niezziarniczny rozlany (rozlany chłoniak niezziarniczny, nie określony)).

### **Problem zdrowotny**

Międzybłoniak opłucnej (iCD-10: C45.0) to rzadki nowotwór o niekorzystnym rokowaniu, jednoznacznie powiązany z narażeniem na azbest. Ze względu na długi okres utajenia choroby i stosunkowo niedawne ograniczenie czynników ryzyka w najbliższych latach spodziewany jest wzrost zachorowalności. Leczeniem z wyboru jest leczenie skojarzone: chirurgia + radio i chemioterapia. Wielu pacjentów nie kwalifikuje się do takiego leczenia ze względu na zaawansowanie choroby.

Chłoniaki niezziarnicze rozlane (rozlany chłoniak niezziarniczny, nie określony, ICD-10: C83.9) to grupa chorób nowotworowych układu chłonnego o agresywnym przebiegu. Zachorowalność na chłoniaki rozlane ocenia się na 5/100.000 rocznie. W leczeniu stosuje się intensywną chemioterapię. Bez leczenia czas przeżycia chorego z agresywnym chłoniakiem to kilka-kilkanaście miesięcy. U osób leczonych remisje całkowite występują u ponad 60%, wyleczenie u 40-50% pacjentów.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Winorelbina (kod ATC: L01CA04, grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące) hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza, niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Navelbine (winorelbina) wskazany jest:

- W monoterapii lub polichemioterapii pierwszego rzutu III lub IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuca.
- W leczeniu zaawansowanego raka piersi III i IV stadium nawracającego po leczeniu lub opornego na leczenie schematem zawierającym antracykliny

### **Alternatywne technologie medyczne**

Komparatory dla winorelbiny we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej stanowią: pemetrexed+cisplatyna/karboplatyna, pemetrexed, gemcytabina, pemetrexed+gemcytabina, cisplatyna+gemcytabina.

Komparatory dla winorelbiny we wskazaniu C83.9 Chłoniak niezziarniczny rozlany (rozlany chłoniak niezziarniczny, nie określony): schemat CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna i prednizon),



schemat R-CHOP (j/w + rytuksymab), schemat R-ACVBP (rytuksymab + dokсорubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon), schemat R-ICE (rytuksymab + izofosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz schemat R-DHAP: (deksametazon, cytarabina, cisplatyna).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline, Embase i Cochrane Library. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką. Odnaleziono 1 przegląd systematyczny Zucali 2012, dotyczący terapii stosowanych w drugiej linii leczenia w międzybłoniaku opłucnej. Publikacja ta nie pozwoliła jednak na dokonanie oceny skuteczności winorelbiny w tym wskazaniu. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 7 badań klinicznych dla rozpoznania międzybłoniak opłucnej oraz 6 badań klinicznych dla rozpoznania rozlany chłoniak nieziarnicy, które zostały włączone do ww. przeglądu systematycznego. Żadne z odnalezionych badań nie było badaniem III fazy. Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie winorelbiny we wspomnianych wskazaniach, co utrudnia wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii.

Dostępne dowody naukowe wskazują na użyteczność winorelbiny w monoterapii, jak i w schematach leczenia w połączeniu z innymi lekami, zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii leczenia.

#### **MIĘDZYBŁONIAK OPŁUCNEJ**

##### Pierwsza linia leczenia - monoterapia winorelbina

Autorzy badania Muers 2008 raportują, że w czasie analizy, w grupie ASC (ang. active symptom control, leczenie może obejmować steroidy, leki przeciwbólowe, leki rozszerzające oskrzela, radioterapię paliatywną) plus winorelbina zmarło 129 [95%] pacjentów, co jest porównywalne z wynikami w pozostałych dwóch grupach. Dziewięciu pacjentów (16%) w grupie ASC plus winorelbina wykazało odpowiedzi na chemioterapię, natomiast chorobę stabilną (SD) wykazało 33 (59%), a chorobę postępującą 46 (34%). Pacjenci w grupie ASC plus winorelbina mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) niż w grupie samego ASC (HR 0,80 [0,63 -1,02], p = 0,08), co było równoznaczne z bezwzględny wzrostem mediany czasu przeżycia o 2 miesiące (z 7,6 miesięcy w ASC do 9,5 miesięcy w ASC plus winorelbina). Odnotowano przewagę leczenia ASC plus winorelbina w zakresie przeżycia wolnego od progresji od pozostałych opcji, jednak różnice nie były istotne statystycznie (HR 0,82 [0,65 -1,05], p = 0,114). PFS w grupie ASC oraz winorelbina wyniósł 6,2 miesiące, a 1-letni czas przeżycia bez progresji osiągnęło 28%. Nie stwierdzono różnic między grupami wartości w jakości życia.

W badaniu Steele 2000 odnotowano 7 odpowiedzi częściowych (24% [95% CI 10-44%]), 16 pacjentów miało chorobę stabilną (55%), u 6 pacjentów wystąpiła progresja choroby (21%). Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) dla 29 pacjentów od rozpoczęcia leczenia wynosiła 10,6 miesięcy. Odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem od chwili rozpoczęcia leczenia wyniósł 41% (95% CI 24- 58%). Jakość życia uległa poprawie u większości pacjentów w zakresie objawów psychicznych i objawów ze strony płyc, jednak odnotowano pogorszenie w poziomie aktywności pacjentów.

##### Pierwsza linia leczenia - terapia skojarzona

Autorzy badania Fennell 2005 raportują 6 (23%) częściowych remisji (PR), 17 (65%) pacjentów ze stabilną chorobą (SD), a trzech (12%) pacjentów pogorszyło się w trakcie leczenia (PD). Odsetek odpowiedzi wynosił 23% ( 95% przedział ufności 9-44 %). Mediana przeżycia wolnego od progresji od pierwszego leczenia wynosiła 4,7 miesiąca (95% CI 2,2-7,2 miesiąca), zaś odsetek jednorocznych przeżyć wyniósł 27%.

W badaniu Sørensen 2008 raportowano 14 (25,9%) częściowych odpowiedzi oraz 2 (3,7%) całkowite odpowiedzi. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 29,6% (95% CI 18,0-43,6%). Odsetek przeżyć po 1 roku, 2 latach i 3 latach wyniósł odpowiednio 61%, 31% i 4%. Mediana czasu do progresji wynosiła 7,2 miesiące (zakres 1,6-40,6 miesiące), natomiast mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 16,8 miesiące (zakres 0,5-46,4 miesiące).

### Dругa linia leczenia - monoterapia winorelbina

W badaniu Stebbing 2009 zaobserwowano w sumie 10 odpowiedzi częściowych (16%), brak pełnej odpowiedzi i stabilną chorobę wykazało 43 pacjentów (68%). Tylko u 10 chorych (16%) stwierdzono progresję choroby w trakcie leczenia. Przeżycie całkowite (OS) wyniosło 9,6 miesiący (95% CI: 7,3-11,8 miesiący).

Autorzy badania Zucali 2013 nie odnotowali żadnej odpowiedzi całkowitej (CR). Odpowiedź częściową uzyskano u 9 (15,2%) chorych. Dwudziestu pacjentów (33,9%) zostało uznanych za wykazujących stabilizację choroby, a 27 (45,8%) miało progresję choroby. Mediana OS wynosiła 6,2 miesiący (zakres 0,8-27,8 miesiący).

W badaniu Zucali 2008 także nie zaobserwowano kompletnych odpowiedzi. Częściową odpowiedź stwierdzono u 3 chorych (10%, 95% CI 2,1-26,5%), a u 10 chorych (33,3%, 95% CI 17,3-52,8%) stwierdzono stabilizację choroby po leczeniu (SD). Postępowanie choroby zaobserwowano u 17 pacjentów (56,7%, 95% CI 37,4-74,5%). Mediana czasu do progresji choroby (TTP) wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,6-12,1 miesiący), a mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 10,9 mies. (zakres 0,8-25,3 miesiący). Odsetek przeżycia wolnego od progresji (PFS) po 3, 4 i 6 miesiącach wynosił odpowiednio 44,8% (95% CI 26,4-64,3%), 44,8% (95% CI 26,4-64,3%), a 31% (95% CI 15,3-50,8%).

### ROZLANY CHŁONIAK NIEZIARNICZY

#### Monoterapia winorelbina

Badanie Rule 1998 raportuje odsetek ogólnej odpowiedzi na poziomie 47%, w tym zawierała się 1 całkowita odpowiedź (CR), 7 częściowych odpowiedzi (PR), zaś jeden pacjent prezentował stabilną chorobę (SD). Mediana długości odpowiedzi wynosiła 12 tygodni (zakres od 4 do 26).

Balzarotti 1996 rozróżnia odpowiedź w zależności od wyjściowego stanu pacjenta. Siedmiu z dziewięciu pacjentów z niskim stopniem chłoniaka prezentowało chorobę oporną na leczenie. Jeden pacjent z niskim stopniem chłoniaka wykazał częściową remisję (PR) trwającą nie więcej niż dwa miesiące, podczas gdy u pozostałych pacjentów zaobserwowano progresję choroby w trzeciej dawce winorelbiny. Spośród 14 pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem chłoniaka, pięciu pacjentów miało chorobę oporną na leczenie i dziewięciu miało chorobę nawracającą. Mediana liczby otrzymanych wcześniej schematów wynosiła dwa (zakres 1-6). Wśród 14 pacjentów z pośrednim lub wysokim stopniem zaawansowania chłoniaka, odnotowano trzy CR i trzy PR, ogólny wskaźnik odpowiedzi wyniósł 46% (95% CI: 19% -75%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła sześć miesiący. Żaden pacjent z chorobą oporną na leczenie nie odpowiedział na terapię winorelbina.

#### Terapia skojarzona

Wśród 33 pacjentów z badania Spencer 2007 24 wykazało odpowiedź na początku protokołu dając wskaźnik wcześniej odpowiedzi (ang. *early response rate*, ERR) na poziomie 60% (24 z 40). Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) po zakończeniu badanego leczenia oparty na analizie ITT wyniósł 53% (21 z 40) z 5 odpowiedziami całkowitymi (CR), 4 odpowiedziami całkowitymi niepotwierdzonymi (CRU) i 12 odpowiedziami częściowymi (PR).

W badaniu Papageorgiou 2005 trzech pacjentów (14%) uzyskało całkowitą remisję, a ośmiu pacjentów (36%) częściową remisję. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 50%. Czas CR trzech pacjentów wynosił 4, 5 i powyżej 42 miesiący. Do czasu publikacji zmarło 15 pacjentów, 14 z powodu choroby i 1 pacjent z ostrym zawałem serca.

Pięciu pacjentów (33%) włączonych do badania Müller-Beißenhirtz 2005 uzyskało całkowitą remisję (CR) i trzech pacjentów (20%) częściową remisję (PR). Wskaźnik odpowiedzi ogółem wyniósł 53%. Pacjenci niskiego i niskiego/pośredniego ryzyka według IPI (IPI 0-2) mieli ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR + PR) na poziomie 100%, podczas gdy pacjenci z wysokim lub pośrednim/wysokim ryzykiem (IPI 4 i 5) miały ogólny wskaźnik odpowiedzi na poziomie zaledwie 33%. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 13,8 miesiący (zakres 1-32).

W badaniu Gyan 2013 łącznie 22 pacjentów [44%, 95% przedział ufności (95% CI): 30-58] uzyskało odpowiedź pełną lub odpowiedź pełną niepotwierdzoną (CRU) po trzech cyklach R-NIMP (cel podstawowy), z 15 CR (30%, 95% CI: 17-43), 7 CRU (14%, 95% CI: 4-24). U 11 pacjentów uzyskano

częściową odpowiedź (PR) (22%, 95% CI: 10-34), 2 pacjentów miało stabilną chorobę (SD) (4%, 95% CI: 0-9), zaś u 13 choroba postępowała (PD) (26%, 95% CI: 14-38).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Navelbine, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są depresja szpiku kostnego z neutropenią, anemia, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądka i jelit w tym nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej i zaparcia, przemijające podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, łysienie i zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Dane NFZ wskazują, że nakłady poniesione przez płatnika publicznego na refundację winorelbiny we wskazaniach międzybłoniak opłucnej i chłoniak nieziarniczny rozlany wyniosły w 2012 roku 10 330,88 PLN, zaś w 2013 r. 5 782,44 PLN.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne dla preparatu winorelbiny we wskazaniu C45.0 międzybłoniak opłucnej. Obydwie wskazują preparat jako rozsądny wybór leczenia drugiego rzutu. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania preparatu w tym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani dotyczących finansowania dla preparatu winorelbina we wskazaniu C83.9 chłoniak nieziarniczny rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony).

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

Zgodnie z załącznikiem C.63. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.31), zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), winorelbina finansowana jest ze środków publicznych w 652 rozpoznaniach. Dodatkowo substancja czynna winorelbina jest finansowana w Polsce także w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Dane NFZ wskazują, że nakłady poniesione przez płatnika publicznego na refundację winorelbiny we wskazaniach międzybłoniak opłucnej i chłoniak nieziarniczny rozlany wyniosły w 2012 roku 10330,88 PLN, zaś w 2013 r. 5 782,44 PLN.

Nie odnaleziono informacji o finansowaniu ocenianej technologii medycznej w innych krajach.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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.), z uwzględnieniem raportu Winorelbina w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C45.0 (międzybłoniak opłucnej) oraz C83.9 (chłoniak nieziarniczny rozlany/rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony), AOTM-BP-431-17/2013, Warszawa, 10 stycznia 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 21/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.  
w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie  
irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:  
C62 i C78.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach  
świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62 oraz C78.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Rada Przejrzystości nie identyfikuje żadnych wytycznych dotyczących zasadności stosowania irynotekanu we wskazaniu C62. Finansowanie tej technologii nie znajduje również uzasadnienia w opiniach ekspertów. Nie przedstawiono dotychczas wyników badań prospektywnych potwierdzających wartość wymienionej technologii w odpowiednio dobranej grupie chorych z ich odniesieniem do grupy kontrolnej.*

*Irynotekan jest lekiem swoiście skutecznym, stosowanym po zidentyfikowaniu ogniska pierwotnego nowotworu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie MZ z 02.10.2013, pismo znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, dotyczyło wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 27 substancji czynnych, w tym irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C62 i C78.7 (nowotwór złośliwy jądra i wtórny nowotwór złośliwy wątroby).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie raportu skróconego.

**Problem zdrowotny**

C62.0: nowotwór złośliwy jądra

TC występuje rzadko i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Potoczne określenie "rak jądra" obejmuje całą grupę nowotworów, które można podzielić na nowotwory zarodkowe i niezarodkowe. Przeważającą większość guzów jądra (90-99%) stanowią nowotwory zarodkowe. Raka jądra rozpoznaje się zwykle pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, a u mężczyzn w wieku 15–35 lat jest to najczęstszy nowotwór złośliwy. Nasieniaki dotyczą zwykle mężczyzn między 25. a 45. rokiem życia, a nienasieniaki występują najczęściej w wieku 15–30 lat.



Przebieg jest gwałtowny – szybko powstają do okolicznych węzłów chłonnych towarzyszących naczyniom powrozka nasiennego, potem żyły głównej dolnej, a dalej przerzuty odległe do śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych, do płuc i innych narządów.

Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania, oraz rokowania. Jednak pierwszym etapem leczenia jest orchidektomia, czyli amputacja zajętego jądra z dostępu przez pachwinę. Postępowanie pooperacyjne zależy od zaawansowania choroby, które powinno być określone przed operacją lub bezpośrednio po niej. Ponadto istotną rolę odgrywa zakwalifikowanie pacjenta do jednej z grup rokowniczych i obecność czynników ryzyka. Jeżeli chodzi o I linię leczenia to wygląda następująco: bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.

#### C78.7 – wtórny nowotwór złośliwy wątroby

Częstość występowania przerzutów w wątrobie wynosi ok 40%, wśród przebadanych zgonów z powodu nowotworu. Około połowę stanowią przerzuty krwiopochodne, ze względu na przepływ krwi w układzie wrotnym. Nowotworem dającym najczęściej przerzuty do wątroby jest rak okrężnicy i odbytnicy, który stanowi ok. 25-30% zaobserwowanych przypadków. U około 50% leczonych radykalnie na nowotwór jelita grubego dochodzi do nawrotu w wątrobie. Obraz kliniczny przerzutów do wątroby często jest połączeniem objawów powodowanych przez guz pierwotny i ognisko przerzutowe.

Rozpoznanie choroby w stanie rozsiewu może oznaczać brak możliwości terapii radykalnej. Leczenie obejmuje interwencje chirurgiczne oraz leczenie systemowe okołoperacyjne.

Możliwość wykonania resekcji w przypadku przerzutów z jelita grubego wynosi ok 20-30%. Głównym czynnikiem ograniczającym jest występowanie nacieków w obydwu płatach wątroby, wielkość, lokalizacja, szczególnie względem naczyń wątrobowych.

Do czynników wpływających na rokowanie są: doszczętność resekcji, leczenie systemowe, dobra odpowiedź patologiczna na terapię neoadiuwantową, niskie stężenie antygenu rakowo-płodowego (CEA), rozpoznanie przerzutów metachronicznych, mniejsza liczba zajętych węzłów chłonnych lub cecha NO po leczeniu pierwotnym, młodszy wiek, mniej chorób towarzyszących oraz terapia w wyspecjalizowanym ośrodku.

W przypadku stwierdzenia pierwotnego raka jelita grubego w stadium rozsiewu, konieczne jest zastosowanie leczenia paliatywnego, jeśli występują zaburzenia drożności przewodu pokarmowego lub istotne klinicznie krwawienia. U pozostałych pacjentów resekcja pierwotnej zmiany nowotworowej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych.

Alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie leczenia systemowego. Strategia leczenia zależna jest od możliwości dalszej resekcji wątroby.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Irynotekan (Cytostatyk)

Kod ATC: L 01 XX19

Pólsyntetyczny analog kamptotecyny otrzymywany z drzewa *Camptotheca acuminata*.

Irynotekan jest pólsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek do SN-38, związku o większej niż irynotekan aktywności w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i wykazującego silniejsze działanie cytotoksyczne wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich.

Poza działaniem przeciwnowotworowym lek wykazuje działanie hamujące acetylocholinoesterazę. Parametry farmakokinetyczne irynotekanu i SN-38 są niezależne od liczby uprzednio podanych kursów chemioterapii oraz od schematu dawkowania.

Wskazania

Leczenie zaawansowanego stadium raka okrężnicy i odbytnicy: w skojarzeniu z 5-flu-ouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. W skojarzeniu z cetuksymabem

u pacjentów chorych na przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) po niepowodzeniu terapii zawierającej irynotekan. W skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutami raka okrężnicy lub odbytnicy. W ramach badań klinicznych w chemioterapii raka żołądka, raka trzustki.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W przypadku C62 I linia leczenia stanowią – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna. Zgodnie z opiniami eksperckimi stosowanie irynotekanu w C62 jest nieuzasadnione. W przypadku C78.7 alternatywne leczenie obejmuje szereg schematów chemioterapeutycznych zawierających 5-FU/LV, oksaliplatynę lub inne substancje biologiczne. Zgodnie z opinią ekspertów w każdym wskazaniu irynotekan może być składnikiem leczenia i możliwe jest stosowanie różnych schematów leczenia o porównywalnej wartości, co uniemożliwia wskazanie technologii mogących ulec zastąpieniu.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy włączono głównie przeglądy systematyczne, meta-analizy, przeglądy literatury, rekomendacje, a w przypadku ich braku badania kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności. W przypadku wskazania C78.7 analiza kliniczna oparta jest głównie o badania wtórne, które podobnie jak w przypadku rekomendacji oparte są o leczenie zmian pierwotnych przerzutowych do wątroby. Główne wnioski dotyczą stosowania irynotekanu w schematach w terapii neoadiuwantowej pozwalającej na przeprowadzenie resekcji po uprzednim zmniejszeniu rozmiarów zmiany przerzutowej. Schematy chemioterapeutyczne zawierające irynotekan charakteryzują się innym profilem toksyczności niż schematy oparte o oksaliplatynę. Terapia neoadiuwantowa jest związana z uszkodzeniem wątroby, jednak jest ono specyficzne dla wybranego schematu chemioterapii. W konsekwencji uszkodzenie wątroby może mieć wpływ na śmiertelność okołoperacyjną. Terapia w oparciu o schemat zawierający irynotekan może doprowadzić do tłuszczowego zapalenia wątroby, a oksaliplatynę niedrożności zatok wątrobowych.

Jeżeli chodzi o wskazanie C62 do analizy włączono jedno badanie, w którym irynotekan podawany był samodzielnie pacjentów, u których wystąpił nowotwór zarodkowy z główną lokalizacją w jądrze. W dwóch pozostałych badano terapie skojarzeniowe, a jedną ze stosowanych substancji był irynotekan. Irynotekan w badaniach stosowany był u pacjentów z bardzo złym rokowaniem z obecnością nowotworu zarodkowego z lokalizacją w jądrze, oraz przerzutami do innych części organizmu, u których nie było odpowiedzi na leczenie I linii, II linii, oraz u których wystąpiły nawroty choroby. Zgodnie z odnalezionymi informacjami, a także opiniami ekspertów stosowanie irynotekanu w C62 nie ma uzasadnienia. Dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań z losowym doбором chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziłyby wartość stosowania irynotekanu u chorych na raka jądra. Dane dotyczące skuteczności stosowania irynotekanu pochodzą z kilku badań II fazy obejmujących grupy kilkunastu pacjentów, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupą kontrolną.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Produkty lecznicze zawierające irynotekan aktualnie finansowane są w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.).

Wnioskowana substancja została finansowana u jednego pacjenta w roku 2012 we wskazaniu C62 na kwotę 5200 PLN, w roku 2013 u dwóch pacjentów we wskazaniach C62 oraz C78.7 na kwoty odpowiednio 3600 PLN i 4114,8 PLN.

Produkty lecznicze zawierające irynotekan są refundowane w Australii i Nowej Zelandii, koszt ponoszony przez pacjenta nie przekracza odpowiednio kwoty ok. 100 PLN i 60 PLN we wskazaniach ujętych w charakterystyce produktu leczniczego.

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji poświęconych wyłącznie leczeniu wtórnych nowotworów złośliwych wątroby, odnaleziono rekomendacje dotyczą zmian pierwotnych, które często w zaawansowanym stadium choroby dają przerzuty do wątroby. Odnaleziono rekomendacje dot. zmian przerzutowych do wątroby w publikacjach poświęconych leczeniu raka jelita grubego, raka żołądka oraz raka trzustki – łącznie 11 rekomendacji klinicznych. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotycząca opieki nad pacjentem z TC (PTOK 2013, ESMO 2013, NCCN 2014, NCI 2012, AMA 2008, polskie „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r”) nie zaleca stosowaniu irynotekanu w złośliwym nowotworze jądra.

W przypadku leczenia zaawansowanych form nowotworu jelita grubego często rekomendowanym schematem jest fluorouracyl (w połączeniu z kwasem folinowym) oksaliplatyna i irynotekan. W schematach zawierających irynotekan podkreślano zastosowanie w chemioterapii neoadiuwantowej, która umożliwia w większej liczbie przypadków przeprowadzenie interwencji chirurgicznej zmian przerzutowych pierwotnie nieresekcyjnych. Irynotekan obecny jest w wielu schematach chemioterapeutycznych leczenia początkowego, I oraz II linii leczenia (FOLFIRI). W raporcie HTA terapię zawierającą m.in. irynotekan uznano za efektywną klinicznie i opłacalną.

W przypadku leczenia zmian przerzutowych nowotworu złośliwego trzustki (NCCN 2012) akceptowalnymi schematami leczenia, u pacjentów z dobrymi wynikami leczenia, pierwszym wskazanym schematem (sklasyfikowanym do pierwszej kategorii dowodów naukowych) jest FOLFIRINOX, zawierający m.in. irynotekan. W terapii zaawansowanego raka żołądka irynotekan został poddany ocenie klinicznej w terapiach drugiej linii. Terapia w schemacie FOLFIRI była skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów cierpiących na zaawansowaną i przerzutową formę raka żołądka nie leczonych wcześniej fluoropirymidynami. W przypadku irynotekanu (poddanego ocenie wraz z innymi cytostatykami w badaniach RCT II i III fazy) nie odnaleziono dowodów pierwszej kategorii na to, że stosowana terapia irynotekaniem przedłuża przeżycie, dlatego też zalecany jest on w leczeniu w drugiej bądź trzeciej linii zaawansowanego nowotworu bądź dającego przerzuty.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

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

## **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-48/2013, Irynotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7), styczeń 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.



**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 22/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.**

**w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”**

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Brak jednoznacznych dowodów świadczących o skuteczności leczenia ewerolimusem w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9, przy wysokich kosztach podawania tego leku. Według polskich wytycznych klinicznych w przedmiotowym wskazaniu zaleca się stosowanie analogów somatostatyny lub chemioterapię w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu. Ewerolimus jest technologią medyczną o udowodnionej skuteczności terapeutycznej w nowotworach endokrynych trzustki.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie przekazane pismem MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 z 15.10.2013 r. dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej, tj. Afnitor (ewerolimus) w rozpoznaniu wg ICD-10: C75.9: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony, z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

**Problem zdrowotny**

Pod względem patologii w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu wyróżnia się m.in.: nowotwór z neuroendokrynnym zróżnicowaniem. Neuroendokryne nowotwory złośliwe o nieznanym umiejscowieniu to rzadkie nowotwory (13% NET), mające zmienne zachowanie kliniczne wskazane przez stopień lub zróżnicowanie guza. Należą one do nowotworów o korzystnym rokowaniu: w NET nieznanego umiejscowienia o niskim zróżnicowaniu 5-letnie przeżycie dotyczy 35-45% przypadków (mediana przeżycia: 40 miesięcy), natomiast o wysokim zróżnicowaniu 2-letnie przeżycie dotyczy 33-50-% przypadków (mediana przeżycia wynosi: 15,5 miesiąca).

**Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). Zmniejsza on stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i





komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Technologiami alternatywnymi według ekspertów klinicznych są: terapia analogami somatostatyny, terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny, terapia 131-I-MIBG oraz chemioterapia (cisplatyna, etopozyd, fluorouracyl, doksorubicyna), natomiast według polskich wytycznych klinicznych w przedmiotowym wskazaniu zaleca się stosowanie: analogów somatostatyny lub chemioterapii (cisplatyna+etopozyd) w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy klinicznej włączono 2 prospektywne badania jednoramienne II fazy (Yao 2008 – pełen tekst, Bajetta 2013 – abstrakt) w których oceniono podawanie terapii skojarzonej: ewerolimus + oktreotydu Lar u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, w tym nieokreślonego umiejscowienia. Pacjenci z NET nieznanego umiejscowienia stanowili 8-28% populacji włączanej do badań (5/60 chorych w badaniu Yao 2008 i 14/50 w badaniu Bajetta 2013).

W badaniu Yao 2008 przeprowadzono dodatkową analizę pod względem umiejscowienia nowotworu, która wykazała, że w grupie pacjentów z NET nieznanego umiejscowienia z progresją choroby na wejściu do badania w wyniku zastosowanego leczenia ewerolimusem z oktreotydem Lar osiągnięto stabilizację choroby, a przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 66 tygodni.

Natomiast wyniki dla ogółu populacji włączanej do badania Yao 2008 przedstawiały się następująco: mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 60 tygodni. Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, jednak odsetki przeżycia wyniosły: 83% – 1 roczne, 81% – 2-letnie, 78% – 3-letnie. Progresja choroby wystąpiła u 8% pacjentów.

W obu badaniach odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 20%, w tym stabilizacja choroby miała miejsce u 70-72% (odpowiednio w badaniu Yao 2008 i Bajetta 2013).

W badaniu Bajetta 2013 kliniczna korzyść (odpowieź całkowita, częściowa i choroba stabilna) dotyczyła 92% i trwała  $\geq 6$  miesięcy. Mediana czasu do progresji wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI: 10,7; 20,1), natomiast nie oceniono całkowitego przeżycia.

W badaniu Yao 2008 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po podaniu ewerolimusu z oktreotydem Lar były: hiperglikemia (61%), owrzodzenia aftowe (61%), leukopenia (48%), hipertriglicydemia (44%), hipofosfatemia (21%) wszystkich stopni toksyczności, wysypka (59%) i trombocytopenia (30%) 1-2 stopnia toksyczności. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, biegunka, hipofosfatemia ( $>10\%$ ) oraz hiperglikemia, owrzodzenia aftowe, trombocytopenia, anemia, leukopenia, podwyższone aminotransferazy, wysypka ( $\geq 5\%$ ).

W badaniu Bajetta 2013 najczęściej występowały łagodne zdarzenia niepożądane, natomiast do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (22%) i zapalenie błony śluzowej (8%).

Według ChPL Afinitor najczęstszymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu ewerolimusu (w malejącej kolejności) są: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty. Natomiast częstymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

W amerykańskiej ulotce dotyczącej produktu leczniczego Afinitor wskazano, że oprócz ww. najczęstszych działań niepożądanych należą także: ból brzucha, gorączka, kaszel.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W Polsce ewerolimus jest aktualnie finansowany w ramach programów lekowych (wysoko zróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki i rak nerki) oraz chemioterapii niestandardowej.

W chemioterapii niestandardowej w ocenianym rozpoznaniu C75.9 ewerolimus zrefundowano u 5 osób na kwotę 440,4 tys. PLN w 2012 r. i 1 osoby na kwotę 51,4 tys. PLN w 2013 r.

Nie odnaleziono informacji, aby produkt leczniczy Afinitor w ocenianym wskazaniu był refundowany w Australii, Belgii, Nowej Zelandii, Słowacji. Jest on finansowany w Czechach i Francji, ale nie odnaleziono informacji w jakim wskazaniu. Ponadto nie znajduje się on na brytyjskiej liście leków refundowanych.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Dwie (amerykańska i europejska) z sześciu odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego zalecają stosowanie ewerolimus, jako jednej z opcji terapeutycznej, w wysoko zróżnicowanym NET o nieznanym umiejscowieniu. W pozostałych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do ocenianej technologii medycznej.

Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania lub niefinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor w nowotworze złośliwym nieokreślonego gruczołu wydzielania wewnętrznego.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....

Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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.), z uwzględnieniem raportu Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony (C75.9) Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-39/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 23/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie streptozocyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że streptozocyna odgrywa ważną rolę w omawianym wskazaniu i terapia ta rekomendowana jest w omawianym wskazaniu w kilku zaleceniach klinicznych ekspertów. Umiarkowane koszty terapii w porównaniu z innymi lekami onkologicznymi dodatkowo uzasadniają utrzymanie możliwości jej stosowania pomimo braku rejestracji streptozocyny w procedurze centralnej (EMA).*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie przekazane pismem MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 z 15.10.2013 r. dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, z wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określona (ICD10: C25.9). Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani w URPL.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Guzy neuroendokrynne trzustki (pNEN, pancreatic NEN) wywodzą się z komórek neuroendokrynych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowy (insulinoma) – 20-25% i gastrynowy (gastrinoma) – 15%. Guz insulinowy jest zbudowany z komórek b, w około 90% ma charakter niezłośliwy. W około 10% przypadków stwierdza się mnogie guzy.

Charakterystyczne objawy składające się na triadę Whipple’a tworzą: objawy hipoglikemii, stężenie glukozy we krwi  $\geq 2,2$  nmol/l (40 mg/dl), ustępowanie objawów hipoglikemii po podaniu glukozy. Większość guzów gastrynowych trzustki stanowią wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynne (zwykle duże; przeciętna średnica ok. 4 cm; jedynie 5% guzów < 1 cm).



## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Streptozocyna należy do grupy pochodnych nitrozomocznika. Hamuje syntezę DNA i RNA. Działa szczególnie na komórki wysp trzustkowych. Słabo się wchłania z przewodu pokarmowego, dlatego jest stosowana pozajelitowo. Jest metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki w ok 60-70% w ciągu 24h z moczem. Okres półtrwania wynosi ok. 35 min. Streptozocyna nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, przenikają natomiast jej metabolity. Lek nie posiada pozwolenia EMA na dopuszczenie do obrotu.

## **Alternatywne technologie medyczne**

W raku trzustki w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla streptozocyny: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Fluorouracilum, Gemcitabinum, Ifosfamidum, Lanreotidum, Mitomycinum, Octreotidum, Oxaliplatinum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum. W badaniach klinicznych oprócz streptozocyny w monoterapii stosowano następujące schematy leczenia: streptozocyna + doksorubicyna; streptozocyna + 5-fluorourcyl; streptozocyna + doksorubicyna + 5-fluorourcyl.

## **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Zidentyfikowano jeden przegląd dowodów naukowych oceniający skuteczność streptozocyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynych (Weatherstone 2012) do którego włączono 12 badań oceniających skuteczność streptozocyny w nowotworach trzustki. Dodatkowo w celu zidentyfikowania później wydanych publikacji dokonano przeszukania po dacie publikacji w/w przeglądu. W wyniku w/w przeszukania nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji. Na podstawie publikacji Weatherstone 2012 oraz rekomendacji ESMO 2012 dotyczącej wytycznych diagnozy i leczenia nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego i trzustki ekstrahowano dane dotyczące skuteczności streptozocyny w leczeniu neuroendokrynych nowotworów trzustki, w odniesieniu do następujących punktów końcowych RR (ryzyko względne), PFS (czas wolny od progresji), OS (całkowite przeżycie), mediana przeżycia w miesiącach.

W podsumowaniu autorzy podkreślili, że chemioterapia nowotworów trzustki oparta o streptozocynę (zarówno w monoterapii jak i w schematach wielolekowych) odgrywa ważną rolę w leczeniu pacjentów. W badaniach klinicznych dowiedziono wyższość streptozocyny w porównaniu z innymi interwencjami w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź na leczenie.

W związku z mechanizmem działania leku cukrzyca jest potencjalnym działaniem niepożądanym terapii streptozocyną. W niektórych badaniach nefrotoksyczność terapii okazała się dużym problemem. W badaniu Moertel 1980 u 1/3 pacjentów rozwinęły się zaburzenia czynności nerek. W badaniu Moertel 1992 wśród 105 pacjentów włączonych do badania u 9 pacjentów stwierdzono niewydolność nerek, z których 7 wymagało dializowania. Nie odnotowano nefrotoksyczności 3 i 4 stopnia ciężkości w najnowszych badaniach co może być wynikiem aktywnego monitorowania stanu pacjenta podczas terapii i odpowiedniego modyfikowania dawki leku.

Streptozocyna działa silnie emetogennie, stosowanie środków przeciwwymiotnych zmniejsza nasilenie tego działania niepożądanego. Ostatnie badania raportują występowanie nudności i wymiotów u 1-17% pacjentów.

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków cytotoksycznych, mielosupresja jest efektem ubocznym stosowania streptozocyny zwłaszcza gdy jest stosowane w ramach terapii łączonej z innymi lekami.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z pismem otrzymanym od NFZ w latach 2012-2013 refundacja streptozocyny wiązała się z następującymi kosztami: w roku 2012 – 0,00 PLN (1 wniosek, 0 zgód); w roku 2013 – 28 484,48 PLN (1 wniosek, 1 zgoda na refundację).

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono łącznie 6 (PUO 2011, NCCN 2013, ESMO 2012) rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nowotworów trzustki. Jedynie 3 rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych odnosiły się do stosowania streptozocyny i były to rekomendacje pozytywne. Rekomendacje dotyczące leczenia rakowiaków trzustki nie odnoszą się do stosowania streptozocyny.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Jednocześnie Rada zwraca uwagę na fakt, iż w aktualnym stanie prawnym, nie jest możliwa realizacja świadczenia w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, a jedynie w ramach „importu docelowego”.

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

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

## **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e 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.), z uwzględnieniem raportu Streptozocyna, we wskazaniach: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, z wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: trzustka, nie określona (ICD10: C25.9) Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie substancji, AOTM-RK-431-21/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 26/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: donepezyl, rywastygmina i kwetiapina 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:*

- *donepezyl we wskazaniach: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego, otępienie w przebiegu choroby Parkinsona,*
- *rywastygmina we wskazaniu: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego,*
- *kwetiapina we wskazaniu: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem.*

**Uzasadnienie**

*Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie inhibitorów cholinesterazy w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona.*

*Dostępne dowody z badań klinicznych wspierają wykorzystanie donepezylu i rywastygminy w powyższych wskazaniach. Leki te wpływają pozytywnie na ocenę ogólną, funkcje poznawcze, zaburzenia behawioralne oraz skalę aktywności dnia codziennego.*

*Rekomendacje kliniczne odnoszą się pozytywnie do stosowania kwetiapiny w zaburzeniach psychotycznych w przebiegu choroby Alzheimera i choroby Lewy'ego, w zaburzeniach psychicznych w przebiegu choroby Parkinsona z otępieniem, w zaburzeniach psychicznych w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego. Rekomendacje kliniczne z ograniczeniami odnoszą się do leczenia psychozy i pobudzenia u chorych z otępieniem, zaburzeń zachowania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nastroju, pobudzenia w chorobie Alzheimera, zaburzeń psychicznych w chorobie Parkinsona z otępieniem, zaburzeń psychicznych u chorych z otępieniem naczyniopochodnym oraz zaburzeń psychicznych u chorych z rozpoznaniem otępienia mieszanego.*

*Dostępne dowody z badań klinicznych wskazują że stosowania kwetiapiny powinno być ograniczone do chorych z ciężkimi objawami pozapoznawczymi,*



*powodującymi istotne cierpienie lub zagrożenia, nie poddających się leczeniu innymi metodami lub przy braku możliwości ich zastosowania.*

### 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 **dopenezilum, rivastigminum, quetiapinum** 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 dopenezilum, rivastigminum, quetiapinum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 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
364	dopenezilum	Alzdone, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990712847	186.0. Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera	Ostępnie w przebiegu choroby Lewy'ego, ostępnie w przebiegu choroby Parkinsona
365		Alzdone, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990713097		
366		Alzepezil, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990724369		
367		Alzepezil, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990724383		
368		Apo-Doperil, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl.; 5909990770038		
369		Apo-Doperil, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl.; 5909990770045		
370		Cogiton 10, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909991024413		
371		Cogiton 5, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909991024314		
372		Cognezil, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990657339		
373		Cognezil, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990657346		
374		Cognezil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg; 28 tabl. ; 5909990798964		
375		Cognezil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg; 28 tabl. ; 5909990799053		
376		Donecept, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990689781		
377		Donecept, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990689873		
378		DONECTIL, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl.; 5909990683581		
379		DONECTIL, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl.; 5909990683666		
380		Donectil, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg; 30 tabl.; 5909990851478		
381		Donectil, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg; 30 tabl.; 5909990851492		
382		Donemed, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl.; 5909990739479		
383		Donemed, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl.; 5909990739509		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
384		Donepex, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl.; 5909991055912		
385		Donepex, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl.; 5909991056018		
386		Donepezil Bluefish, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl.; 5909990814077		
387		Donepezil Bluefish, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl.; 5909990814138		
388		Doneprion, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl.; 5909990776870		
389		Doneprion, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl.; 5909990776900		
390		Donesyn, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990657353		
391		Donesyn, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990657360		
392		Mensapex, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990698448		
393		Mensapex, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990698578		
394		Pamigen, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990726929		
395		Pamigen, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990726936		
396		Pezilgen, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990743940		
397		Pezilgen, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990744008		
398		Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg; 28 tabl.; 5909990798933		
399		Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg; 28 tabl.; 5909990798940		
400		Symepezil, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl.; 5909990662104		
401		Symepezil, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl.; 5909990662203		
402		Yasnal, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990993215		
403		Yasnal, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990993314		
977	rivastigminum	Exelon, kaps., 1,5 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990781119	186.0. Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera	Ostępnie w przebiegu choroby Lewy'ego
978		Exelon, kaps., 3 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990781218		
979		Exelon, kaps., 3 mg; 56 kaps. (blist.); 5909990781225		
980		Exelon, kaps., 4,5 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990781317		
981		Exelon, kaps., 4,5 mg; 56 kaps. (blist.); 5909990781324		
982		Exelon, kaps., 6 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990781416		
983		Exelon, kaps., 6 mg; 56 kaps. (blist.); 5909990781423		
984		Nimvastid, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990700646		
985		Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1,5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990700660		
986		Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990700684		
987		Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg; 28 tabl.; 5909990700691		
988		Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990700707		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
989		Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990700738		
990		Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg; 28 tabl.; 5909990700745		
991		Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990700752		
992		Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990700790		
993		Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg; 28 tabl.; 5909990700806		
994		Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990700844		
995		Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990782048		
996		Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg; 56 kaps.; 5909990782055		
997		Ristidic, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990782079		
998		Ristidic, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990782086		
999		Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990782147		
1000		Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990782154		
1001		Ristidic, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990782178		
1002		Ristidic, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990782185		
1003		Rivaldo, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990816255		
1004		Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990816262		
1005		Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990816279		
1006		Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990816286		
1007		Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990816293		
1008		Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990778898		
1009		Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990778935		
1010		Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990778942		
1011		Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990778966		
1012		Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990778973		
1013		Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990778997		
1014		Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990779000		
1015		Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990768202		
1016		Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990768264		
1017		Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990768288		
1018		Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990768301		
1019		Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990768332		
1020		Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990768363		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1021		Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990768370		
1022		Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990886258		
1023		Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990886296		
1024		Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990886302		
1025		Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990886364		
1026		Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990886371		
1027		Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990886401		
1028		Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990886425		
1029		Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps. (blis.); 5909990803156		
1030		Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps. (blis.); 5909990803545		
1031		Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps. (blis.); 5909990803569		
1032		Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps. (blis.); 5909990803781		
1033		Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps. (blis.); 5909990803804		
1034		Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps. (blis.); 5909990804085		
1035		Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps. (blis.); 5909990804108		
1036		Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990866250		
1037		Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990866304		
1038		Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990866366		
1039		Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990866397		
1040		Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990866427		
1041		Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990866458		
1042		Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990866472		
1043		Rivaxon, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps. twardych; 5909990795307		
1044		Rivaxon, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps. twardych; 5909990795376		
1045		Rivaxon, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990795383		
1046		Rivaxon, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps. twardych; 5909990795567		
1047		Rivaxon, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990795574		
1048		Rivaxon, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps. twardych; 5909990795598		
1049		Rivaxon, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990795604		
1050		Signelon, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps. (2 blis.po 14 szt.); 5909990860883		
1051		Signelon, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps. (4 blis.po 14 szt.); 5909990860890		
1052		Signelon, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps. (2 blis.po 14 szt.); 5909990860937		
1053		Signelon, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps. (4 blis.po 14 szt.); 5909990860944		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1054		Symelon, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 tabl.; 5909990808199		
1055		Symelon, kaps. twarde, 3 mg; 28 tabl.; 5909990808397		
1056		Symelon, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 tabl.; 5909990808427		
1057		Symelon, kaps. twarde, 6 mg; 28 tabl.; 5909990808441		
911	quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990719389	178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwietaipina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem
912		Etiagen, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990806355		
913		Gentiapin, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990713646		
914		Kefrenex, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990722198		
915		Ketilept, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990055531		
916		Ketipinor, tabl. powl., 25 mg; 10 blist. po 10szt.; 5909990058808		
917		Ketrel, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (pojem.); 5909990430840		
918		Kventiax 25, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990074068		
919		Kwetaplex, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990688241		
920		Kwetax, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990692804		
921		Pinexet 25 mg, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990788583		
922		Poetra, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990742547		
923		Quentapil, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990717705		
924		Quetiser, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990763238		
925		Stadaquel, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990727056		
926		Symquel, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990635382		
927		Vorta, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (5 blist.po 6 szt.); 5909990778072		

Spośród powyższych produktów w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. znajdują się wszystkie poza wymienionymi poniżej.

**Tabela 2. Produkty lecznicze nie ujęte w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.**

Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN
donepezilum	Alzdone, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990712847
	Alzdone, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990713097
	Alzpezil, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990724369
	Alzpezil, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990724383
	Donemed, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl.; 5909990739479
	Donemed, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl.; 5909990739509
	Mensapex, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990698448
	Mensapex, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990698578
	Pezilgen, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990743940
	Pezilgen, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990744008
quetiapinum	Poetra, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990742547

Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN
	Quetiser, tabl. powł., 25 mg; 30 tabl.; 5909990763238
	Symquel, tabl. powł., 25 mg; 30 tabl.; 5909990635382

## Problem zdrowotny

### *Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego (DLB)*

Otępienie są to nabyte, przewlekłe, często postępujące zaburzenia różnych wyższych funkcji korowych (szczególnie pamięci i intelektu) oraz zaburzenia osobowości (chwiejność emocjonalna, zaburzenie krytycyzmu, awolacja). Warunkiem niezbędnym do rozpoznania jest znaczne pogorszenie codziennego funkcjonowania pacjenta.

Nazwa otępienia związana jest z obecnością kwasochłonnych wtrętów cytoplazmatycznych opisanych jako ciała Lewy'ego, które występują szczególnie w korze skroniowej i zakręcie obręczy. Ciała Lewy'ego można spotkać także u pacjentów z chorobą Parkinsona, ale nie są tak powszechne jak w otępieniu z ciałami Lewy'ego. Z kolei w otępieniu z ciałami Lewy'ego występują zaniki neuronów w okolicy nigrostratalnej, nie są jednak tak wyraźne jak w chorobie Parkinsona. W otępieniu tym pojawiają się także płytki starcze, a ryzyko zachorowania wiąże się z obecnością allelu 4 apolipoproteiny. Pacjenci z otępieniem z ciałami Lewy'ego są niezwykle wrażliwi na działanie leków przeciwpsychotycznych; bardzo często występują u nich nasilone objawy pozapiramidowe oraz powikłania w postaci złośliwego zespołu poneuroleptycznego. W tej grupie pacjentów leczenie często występujących zaburzeń zachowania oraz omamów jest trudne; zalecane są neuroleptyki atypowe. Otępienie w chorobie Lewy'ego nazywane jest także korową chorobą ciał Lewy'ego lub otępieniem z ciałami Lewy'ego. Charakteryzuje się występowaniem ciał Lewy'ego w korze mózgowej oraz w istocie szarej. Wiąże się też ze zmniejszeniem aktywności transferazy acetylocholino w korze nowej oraz zmniejszeniem ilości dopaminy w jądrze ogoniastym. W obrazie klinicznym obserwuje się falujące zaburzenia czynności poznawczych z wyraźnymi zmianami uwagi i czujności, nawracające omamy wzrokowe, objawy parkinsonowskie oraz zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Inne pojawiające się objawy to: powtarzające się upadki, przemijające zaburzenia świadomości, usystematyzowane urojenia i omamy, inne niż wzrokowe. Śmiertelność jest wyższa u pacjentów leczonych neuroleptykami. Nasilenie zaburzeń poznawczych zależy od gęstości ciał Lewy'ego w korze mózgu.

Częstość występowania otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego szacuje się na 3,5/100 000 osobolat.

### *Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (PDD)*

U ok. 40% pacjentów z chorobą Parkinsona może rozwinąć się otępienie. Ryzyko jego wystąpienia jest u tych chorych ok. czterokrotnie wyższe niż u zdrowych osób w tym samym wieku. Wzrasta ono wraz z wiekiem w momencie ustalenia rozpoznania, ze współistnieniem depresji oraz zaawansowanymi zaburzeniami ruchowymi. Badania TK i MR nie pozwalają w sposób wiarygodny różnicować choroby Parkinsona z otępieniem i bez otępienia. W porównaniu z chorymi na chorobę Parkinsona bez otępienia, u pacjentów z otępieniem można wykazać za pomocą badania PET lub SPECT obniżenie metabolizmu w okolicach czołowych i zwojach podstawy. Otępienie w chorobie Parkinsona jest trzecią co do częstości postacią zespołu otępiennego. Współistnienie otępienia ogranicza przydatność niemal wszystkich leków wpływających na ruchowe objawy choroby, ponieważ w tej grupie chorych znacznie częściej dochodzi do efektów niepożądanych tych leków, takich jak urojenia. Otępienie nakłada się na łagodne zaburzenia funkcji poznawczych typowe dla choroby Parkinsona. U większości chorych bez współistniejącego otępienia stwierdza się spowolnienie procesów myślowych i zaburzenie funkcji wzrokowo-przestrzennych. W przypadku dołączenia się otępienia wykazują oni także zaburzenia pamięci i sprawności językowej (zwłaszcza płynności werbalnej). Wśród pacjentów z chorobą Parkinsona częstość występowania nowych przypadków z otępieniem wynosi 7% rocznie. W miarę wzrostu ryzyka wraz z wiekiem, ok. 85. r. życia może ona wynieść ponad 65%, co sugeruje, że otępienie jest nieuchronną konsekwencją choroby Parkinsona.

U ok. 40% pacjentów z chorobą Parkinsona może rozwinąć się otępienie. Wśród pacjentów z chorobą Parkinsona częstość występowania nowych przypadków z otępieniem wynosi 7% rocznie. W miarę wzrostu ryzyka wraz z wiekiem, ok. 85. r. życia może ona wynieść ponad 65%.

Częstość występowania otępienia w przebiegu choroby Parkinsona szacuje się na 2,5/100 000 osobolat.

*Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem*

Zaburzenia zachowania oraz zaburzenia psychotyczne i afektywne w otępieniu określa się również jako pozapoznawcze objawy otępienia. Są one integralnym składnikiem otępienia i występują u 64-90% chorych. Podzielono je na dwie grupy. Pierwsza obejmuje zaburzenia zachowania stwierdzone na podstawie obserwacji chorego: zachowania agresywne, krzyczenie, niepokój, pobudzenie, wędrowanie, zachowania kulturowo nieodpowiednie, odhamowanie seksualne, zbieractwo, przeklinanie. Druga grupa to zaburzenia psychiczne stwierdzone na podstawie badania i wywiadu chorobowego: lęk, depresja, urojenia i halucynacje, mylne rozpoznawanie osób.

Otępienie może występować w przebiegu następujących chorób: choroba Alzheimera (odpowiada za ponad 50% przypadków otępienia w badaniach klinicznych i autopsyjnych); otępienie naczyniopochodne, wielozawałowe; otępienie mieszane; choroba Huntingtona; choroba Parkinsona; postępujące porażenie nadjądrowe; stwardnienie zanikowe boczne z otępieniem; postępujący zanik połowiczny; choroba Picka; zanik oliwkowo-mostkowo-mózdkowy; padaczka; choroby metaboliczne, tło toksyczne, niedoborowe, alkoholizm, zespół Wernickiego-Korsakowa; zatrucie lekami; choroby metaboliczne: niedoczynność tarczycy, niedobór wit. B12, niewydolność wątroby, hiperkalcemia; choroba Creutzfelda-Jakoba; AIDS; inne choroby zakaźne, np. kiła układu nerwowego, SM, zapalenie mózgu; zapalenie naczyń; wodogłowie; guzy wewnątrzczaszkowe; przyczyny pourazowe, krwiak półtwardówkowy oraz z przyczyn nieznanych.

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

### *Donepezyl*

Donepezyl jest swoistym odwracalnym inhibitorem esterazy acetylocholinowej (ChEI) – głównego enzymu biorącego udział w rozkładaniu acetylocholin w zakończeniach nerwowych w OUN. Chlorowodorek donepezylu jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównej cholinoesterazy w mózgu. W badaniach in vitro chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

### *Rywastygmina*

Organiczny związek chemiczny z grupy karbaminianów, jest inhibitorem acetylocholinesterazy (AChE) i butyrylocholinesterazy. Prawdopodobnie ułatwia neuroprzebieżność przez spowolnienie rozpadu acetylocholin uwalnianej przez nieuszkodzone cholinergiczne komórki nerwowe. Przez to może działać korzystnie w zaburzeniach czynności poznawczych towarzyszących chorobie Alzheimera. Rywastygmina łączy się z acetylocholiną w kompleks, przez co czasowo unieczynnia ten enzym.

### *Kwetiapina*

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Mechanizm działania polega na blokowaniu receptorów serotonergicznym 5-HT<sub>2</sub>, dopaminergicznym D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, histaminowym, adrenergicznym  $\alpha$ <sub>1</sub> i w mniejszym stopniu receptorów  $\alpha$ <sub>2</sub>. Nie wiąże się z receptorami muskarynowymi. Nie powoduje zwiększenia stężenia prolaktyny. Wpływa korzystnie zarówno na objawy pozytywne, jak i negatywne schizofrenii.

## **Alternatywne technologie medyczne**

### *Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona*

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego z dziedziny neurologii, donepezyl i rywastygmina są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego, a jako lek addytywny stosuje się memantynę. W przypadku otępienia w przebiegu choroby Parkinsona, stosowana jest rywastygmina oraz memantyna jako lek addytywny.

## Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem

Komparatorami dla kwetiapiny w analizowanym wskazaniu są: apiprazol, olanzapina i rysperydon.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 3 badania wtórne Cochrane oceniające skuteczność inhibitorów cholinoesterazy w terapii otępienia w przebiegu choroby Parkinsona, otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego lub otępienia w przebiegu choroby Parkinsona, choroby Lewy'ego i zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona (CIND-PD). Z uwagi na to, że w przeglądzie systematycznym Rolinski 2012 uwzględniono wszystkie badania, które włączono do pozostałych dwóch badań, w niniejszym przeglądzie przedstawiono wyniki przeglądu Rolinski 2012.

W przypadku wskazań: otępienie w przebiegu choroby Parkinsona i otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego, przedstawiono wyniki przeglądu Rolinski 2012, w którym przeprowadzono wspólną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania donepezylu i rywastygminy w analizowanych wskazaniach. Przesłanką do tego były dane literaturowe wskazujące, iż obraz kliniczny DLB i PDD jest w dużej części wspólny, a podstawą różnicowania tych dwóch schorzeń jest wystąpienie objawów parkinsonizmu wyprzedzające pojawienie się objawów demencji o ponad rok.

Metaanaliza trzech badań porównujących stosowanie ChEI z placebo wykazała istotną statystycznie (IS) różnicę w skali ADCS-CGCI na korzyść inhibitorów cholinoesterazy ChEI (-0,38 [95% CI: -0,56; -0,24;  $p < 0,0001$ ]).

Łączone wyniki skal MMSE i ADAS-Cog (ocena funkcji poznawczych) wskazują na IS korzystne działanie ChEI w porównaniu do placebo (SMD: -0,34 [95% CI: -0,46; -0,23;  $p < 0,00001$ ]). Zaobserwowano pozytywny efekt inhibitorów cholinoesterazy ocenianych skalą MMSE u pacjentów z PDD (WMD: 1,09 [95% CI: 0,45; 1,73;  $p = 0,0008$ ]) oraz pacjentów z PDD i CIND-PD (WMD: 1,05 [95% CI: 0,42; 1,68;  $p = 0,001$ ]). Nie zaobserwowano podobnego efektu w pojedynczym badaniu nad pacjentami z DLB.

Wspólna analiza parametrów ciągłych w oparciu o wyniki skal oceniających zaburzenia behawioralne wykazała przewagę terapii ChEI nad placebo (SMD: -0,20 [95% CI: -0,36; -0,04;  $p = 0,01$ ]).

Wspólna analiza parametrów ADCS i UPDRS (ocena aktywności dnia codziennego) wykazała przewagę terapii ChEI nad placebo (SMD: -0,20 [95% CI: -0,38; -0,02,  $p = 0,03$ ]).

Dla pacjentów przyjmujących ChEI częściej obserwowano występowanie efektów niepożądanych (318/452 vs 668/842; OR: 1,64 [95% CI: 1,26; 2,15;  $p = 0,0003$ ]) oraz utratę z badania (128/465 vs 45/279; OR: 1,94 [95% CI: 1,33; 2,84;  $p = 0,0006$ ]). Efekty niepożądane występowały IS częściej w grupie pacjentów przyjmujących rywastygminę (357/421 vs 173/240; OR: 2,28 [95% CI: 1,53; 3,38;  $p < 0,0001$ ]) niż u pacjentów przyjmujących donepezyl (311/421 vs 145/212; OR: 1,24 [95% CI: 0,86; 1,80;  $p = 0,25$ ]).

Objawy parkinsonizmu, w szczególności drżenie rąk, obserwowano częściej w grupie poddanej terapii (64/739 vs 12/352; OR: 2,71 [95% CI: 1,44; 5,09;  $p = 0,002$ ]). Nie zaobserwowano podobnej zależności dla częstości upadków ( $p = 0,39$ ). Wyniki te nie miały znaczącego wpływu na wynik skali UPDRS (wynik ogólny i domena motoryczna;  $p = 0,71$ ).

Zanotowano mniej zgonów w grupie poddanej interwencji w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (4/465 vs 9/279; OR: 0,28 [95% CI: 0,09; 0,84;  $p = 0,03$ ]).

W badaniu Dubois 2012 analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donepezylu (5 mg i 10 mg) w porównaniu do placebo, w terapii demencji w przebiegu choroby Parkinsona. Nie zaobserwowano IS zmiany średniej wartości parametru ADAS-cog (pierwszorzędowy punkt końcowy) w populacji ITT w ramach predefiniowanego modelu statystycznego. W przypadku alternatywnej analizy, nie uwzględniającej interakcji leczenie-kraj (treatment-by-country), wykazano IS, zależną od dawki korzyść związaną ze stosowaniem donepezylu (różnica względem placebo dla dawki 5 mg: -2,08,  $p = 0,002$ ; dla dawki 10 mg: -3,31,  $p < 0,001$ ). Zaobserwowano IS zmianę na korzyść donepezylu

dla parametru CIBIC+ (drugi punkt pierwszorzędowy) u pacjentów przyjmujących donepezyl w dawce 10 mg ( $p = 0,040$ ). Analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała IS korzyść stosowania donepezylu (5 mg i 10 mg) dla parametrów oceniających funkcje poznawcze: MMSE, D-KEFS, BTA ( $p < 0,007$ ). Nie zaobserwowano IS różnic dla parametrów behawioralnych lub oceniających aktywność dnia codziennego.

Celem badania Mori 2012 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa donepezylu w terapii demencji w przebiegu choroby Lewy'ego. Wyniki badania wskazują, że donepezyl w dawkach 5 mg i 10 mg był istotnie statystycznie lepszy od placebo w przypadku oceny opartej o test MMSE (5 mg: MD = 3,8 [95% CI: 2,3;5,3;  $p < 0,001$ ]; 10 mg: MD=2,4 [95% CI: 0,9;3,9;  $p = 0,001$ ]) oraz test CIBIC+ ( $p < 0,001$  dla obu dawek). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść donepezylu podawanego w dawce 3 mg dla testu CIBIC+ ( $p < 0,001$ ), jednocześnie nie zaobserwowano IS różnicy w przypadku testu MMSE ( $p = 0,017$ ). Zaobserwowano IS różnicę dla parametrów behawioralnych ( $p < 0,001$ ; dawki 5 mg i 10 mg) oraz obciążenia opiekuna ( $p = 0,004$ ; dawka 10 mg).

Celem badania Ikeda 2013, będącego kontynuacją badania Mori 2012, była długookresowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności donepezylu u pacjentów z DLB. Donepezyl podawano w dawce 5 mg. Po rozpoczęciu terapii zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych i objawów behawioralnych związanych z demencją, która utrzymywała się przez cały okres badania (52 tygodnie). Redukcja obciążenia opiekuna obserwowana w badaniu Mori 2012 powróciła do poziomu wyjściowego po 52 tygodniach terapii. Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy częstością występowania efektów niepożądanych w odniesieniu do czasu ich wystąpienia, jak również efektów niepożądanych związanych z długoterminowym podawaniem donepezylu.

*Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem*

Celem przeglądu systematycznego Cheung 2011 była ocena skuteczności kwetiapiny w terapii behawioralnych i psychologicznych objawów demencji (BPSD).

Autorzy odnaleźli 6 podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań porównujących kwetiapinę z placebo. Spośród nich, autorzy wykluczyli jedną publikację (Ballard 2005) z uwagi na brak odpowiednich punktów końcowych. W jednym z badań (Zhong 2007), kwetiapinę podawano w dwóch dawkach, stąd do metaanalizy wykorzystano 6 zestawów danych z 5 badań.

Włączone badania obejmowały heterogeniczną grupę chorych ze średnią do poważnej demencją (średni wynik MMSE: 5,5 – 17,2), rekrutowanych w środowisku ambulatoryjnym lub mieszkaniowym. Trzy badania obejmowały tylko pacjentów z chorobą Alzheimera (AD), jedno badanie pacjentów z AD i demencją naczyniową, a pozostałe badanie obejmowało pacjentów z DLB, PDD oraz demencją alzheimerowską i parkinsonizmem.

Długość badań wyniosła od 6 do 12 tygodni, a dawkowanie kwetiapiny różniło się pomiędzy badaniami (dawka dzienna kwetiapiny wyniosła od 0 do 600 mg).

W jednym badaniu (Paleacu 2008) pierwszorzędowym punktem końcowym było NPI, natomiast w dwóch badaniach (Schnieder 2006 i Paleacu 2008) był to CGI-C. Wyjściowy wynik NPI we włączonych badaniach wynosił od 25,1 do 43,4. Do metaanalizy włączono wyniki od pacjentów, którzy uczestniczyli w całym okresie badania.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała że w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, pacjenci przyjmujący kwetiapinę uzyskali poprawę w wyniku NPI (WMD = -3,05 [95% CI: -6,10; -0,01];  $p = 0,05$ ).

Podobnie w przypadku drugiego parametru, również zaobserwowano IS zmianę na korzyść grupy przyjmującej kwetiapinę ocenianą parametrem CGI-C (WMD = -0,31 [95% CI: -0,54; -0,08];  $p = 0,008$ ).

Według autorów analizy, kwetiapina jest IS skuteczniejsza od placebo w terapii BPSD, ocenianej w oparciu o NPI i CGI-C. Jednakże, średnia ważona różnica pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła tylko 3 punkty w skali NPI. Autorzy przeglądu powołują się na wcześniejsze prace, w których za odpowiedź kliniczną uznano zmianę wyniku NPI o co najmniej 4 lub 9 punktów. Jednocześnie, zmiana wyniku parametru CGI-C również nie była wysoka i wyniosła 0,3 pkt. Biorąc pod uwagę, iż parametr CGI-C ocenia się w skali 7-punktowej, autorzy uważają, że przy tak niewielkiej zmianie ciężko będzie zaobserwować odpowiedź kliniczną.

Autorzy konkludują, iż pomimo zaobserwowanej IS różnicy na korzyść kwetiapiny, wątpliwe jest zaobserwowanie odpowiedzi klinicznej.

W dyskusji autorzy przywołują wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania atypowych leków antypsychotycznych. Według badania Schneider 2005 (metaanaliza 16 badań dotyczących stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w terapii BPSD), stosowanie tych leków wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, jednak bez IS różnicy pomiędzy analizowanymi lekami. Dodatkowo, wg badania Tiihonen 2009 (badanie kohortowe obejmujące 11-letni okres obserwacji), stosowanie kwetiapiny było obarczone najwyższym ryzykiem zgonu u pacjentów ze schizofrenią.

Autorzy konkludują, że obecne dowody nie wspierają wykorzystania kwetiapiny w terapii BPSD, przy jednoczesnym wskazaniu, że obecne są inne, skuteczniejsze opcje terapeutyczne (np. rysperydon) oraz leki o niższym ryzyku stosowania, jak ChEI, citalopram, memantyna i karbamazepina.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Koszty leczenia donepezylem w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 9,7 mln zł i 19,6 mln zł. Z perspektywy płatnika publicznego, roczne koszty leczenia będą mieściły się w przedziale 2,9 mln zł i 5,8 mln zł.

Roczne koszty leczenia donepezylem w terapii otępienia w przebiegu choroby Parkinsona z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 5,8 mln zł i 11,6 mln zł. Z perspektywy płatnika publicznego, roczne koszty leczenia będą mieściły się w przedziale 1,7 mln zł i 3,5 mln zł.

Roczne koszty leczenia rywastygminą w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 2,8 mln zł i 10,7 mln zł. Z perspektywy płatnika publicznego, roczne koszty leczenia będą mieściły się w przedziale 0,8 mln zł i 3,2 mln zł.

Miesięczne koszty leczenia kwetiapiną w terapii zaburzeń psychicznych innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 2,8 mln zł i 8,4 mln zł. Z perspektywy płatnika publicznego, miesięczne koszty leczenia będą mieściły się w przedziale 0,5 mln zł i 1,7 mln zł.

Łączne koszty terapii donepezylem, rywastygminą oraz kwetiapiną z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta w wariantach podstawowym wynoszą 36,9 mln zł. Natomiast łączne koszty terapii donepezylem, rywastygminą oraz kwetiapiną z perspektywy wspólnej płatnika publicznego w wariantach podstawowych wynoszą 10,5 mln zł.

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**

#### *Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona*

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie rekomendują stosowanie inhibitorów cholinoesterazy (donepezyl, rywastygmina) w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego lub choroby Parkinsona.

#### *Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem*

Rekomendacje kliniczne odnoszą się pozytywnie do stosowania kwetiapiny w: zaburzeniach psychotycznych w przebiegu ch. Alzheimer'a i choroby Lewy'ego (IGERO, 2006, Polska), zaburzeniach psychotycznych w przebiegu ch. Parkinsona z otępieniem (SIGN, 2010, Szkocja; IGERO, 2006, Polska) oraz u chorych zaburzeniami psychicznymi w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego (IGERO, 2006, Polska).

Rekomendacje kliniczne z ograniczeniami odnoszą się do terapii: psychozy i pobudzenia u chorych z otępieniem (APA, 2007, USA); zaburzeń zachowania, zaburzeń psychotycznych i zaburzeń nastroju w ch. Alzheimer'a (EFNS, 2010, Europa; NICE, 2006/2011; IGERO, 2006, Polska); pobudzenia



w przebiegu ch. Alzheimerera (IGERO, 2006, Polska); objawów pozapoznawczych u chorych z DLB (NICE, 2006/2011); zaburzeń psychotycznych w ch. Parkinsona z otępieniem (EFNS, 2011, Europa; NICE, 2006, UK; NCCCC, 2006, UK); zaburzeń psychicznych u chorych z otępieniem naczyniopochodnym (NICE, 2006/2011; IGERO, 2006, Polska) oraz zaburzeń psychicznych u chorych z rozpoznaniem otępienia mieszanego (NICE, 2006/2011). Wskazują na miejsce kwetiapiny w terapii, jednak z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych, lek powinien być stosowany maksymalnie krótko, w ściśle określonych przypadkach, u pacjentów z ciężkimi objawami.

### **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-434-21/2013, Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 27/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy 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:*

- *karbamazepina we wskazaniach: neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy,*
- *amitryptylina we wskazaniach: neuropatie, ból neuropatyczny,*
- *klodronian disodowy we wskazaniu: postępujące kostniejące zapalenie mięśni,*
- *diklofenak we wskazaniu: dyskopatie.*

**Uzasadnienie**

*Liczne rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny) w leczeniu bólu neuropatycznego. Amitryptylina rekomendowana jest w pierwszej linii leczenia.*

*Wiele rekomendacji odnosi się pozytywnie do zastosowania leków przeciwdrgawkowych jako terapii wspomagającej w leczeniu bólu neuropatycznego. W rekomendacjach MPC z 2010 r. leki przeciwpadaczkowe, w tym karbamazepina zaliczane są do grupy leków trzeciego rzutu i zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują leków podawanych w pierwszej kolejności.*

*Dostępne dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania amitryptyliny i karbamazepiny w bólu neuropatycznym.*

*Wykazano skuteczność amitryptyliny w bolesnej neuropatii cukrzycowej, mieszanym bólu neuropatycznym i fibromialgii.*

*Nie odnaleziono opartych na dowodach z badań klinicznych zaleceń dotyczących leczenia kostniejącego zapalenia mięśni, będącego bardzo rzadką chorobą genetyczną. Bisfosfoniany należą do jednej z trzech kategorii leków*



stosowanych w tej chorobie. Bisfosfoniany, w tym klodronian disodowy podawany jest w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby.

Biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa (opisy nielicznych przypadków) można uznać ograniczone wskazanie do stosowania klodronianu disodowego u chorych z kostniejącym zapaleniem mięśni.

Nie zidentyfikowano rekomendacji oceniających efektywność kliniczną diklofenaku w leczeniu bólu wywołanego dyskopatią.

Rekomendacje leczenia bólów krzyża obejmują stosowanie jako leków pierwszego lub drugiego rzutu (po paracetamolu) podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Nie wykazano różnic w efektywności między poszczególnymi lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

### 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: **amitriptylinum, carbamazepinum, diclofenacum, dinatrii clodronas** 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: amitriptylinum, carbamazepinum, diclofenacum, dinatrii clodronas, 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
21	Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 tabl. (2 blist.po 30 szt.), 5909991048914	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	Neuralgie, ból neuropatyczny
22		Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg, 60 tabl. (2 blist.po 30 szt.), 5909991049010		
232	Carbamazepinum	Amizepin, tabl. , 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny w tym ból fantomowy
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		
241		Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl., 5909990120215		
242		Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl., 5909990120116		
335	Diclofenacum	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990957811	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe	Dyskopatie;
336		Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990957828		
339		Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990957712		
340		Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990957729		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
344		Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 20 tabl. (2 blist.po 10 szt.), 5909990033614	postacie postacie farmaceutyczne	
346		Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 kaps., 5909990487714		
347		Offen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990974122		
348		Offen Uno, Dicloratio UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990457113		
349		Offen Uno, Dicloratio UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990457120		
359	Dinatrii clodronas	Bonefos, kaps., 400 mg, 100 kaps. (but.), 5909990029815	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas klodronowy	Postępujące kostniejące zapalenie mięśni
360		Bonefos, kaps., 400 mg, 100 kaps. (blist.), 5909990029822		
361		Sindronat, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990421879		
362		Sindronat, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. , 5909990953523		
363		Sindronat, kaps. twarde, 400 mg, 120 kaps., 5909990953530		

Powyższe produkty (z wyjątkiem produktu Sindronat, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., EAN 5909990421879) i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.

### 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

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 fantomowy

Większość pacjentów po amputacji kończyny doznaje fenomenu czucia fantomowego: chorzy mają wrażenie, że odjęta kończyna jest ciągle obecna. Niektórzy z nich doświadczają całkiem wyraźnych wyobrażeń kształtu, długości, ułożenia i ruchu kończyny. Czucie fantomowe rzadko stanowi problem z punktu widzenia klinicznego. Ból kikuta jest inną konsekwencją amputacji, ale u większości pacjentów ustępuje z upływem czasu. Niestety, około 60-80% chorych odczuwa ból fantomowy zlokalizowany w brakującej kończynie. Leczenie bólu fantomowego jest trudnym problemem. Farmakoterapia bólu fantomowego powinna być prowadzona zgodnie z wytycznymi leczenia innych zespołów bólu neuropatycznego. Ponieważ nie zawsze jest ona wystarczająco skuteczna, w leczeniu bólu po amputacji stosuje się połączenie farmakoterapii i niefarmakologicznych metod leczenia. Alternatywne metody leczenia powinny być rozważone, jeśli konwencjonalna terapia jest nieskuteczna.

#### Dyskopatie

Dyskopatia jest zespołem zmian patologicznych w obrębie jądra miazdżystego, z towarzyszącym uszkodzeniem struktur łącznotkankowych. Dotyczy najczęściej odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa i jest najczęstszą przyczyną dolegliwości bólowych w tym obszarze. Podobnie jak inne neurologiczne choroby przewlekłe, w mniejszym lub w większym stopniu wpływa na jakość życia, w zależności od częstotliwości nawrotów dolegliwości i ich nasilenia. Ze względu na to, że choroba dotyczy najczęściej osób aktywnych zawodowo, jest częstą przyczyną absencji w pracy, co prowadzi niejednokrotnie do utraty pracy, konieczności przekwalifikowania pracownika, a nierzadko do pogorszenia statusu ekonomicznego. Nawroty dolegliwości bólowych często zaburzają pełnienie ról społecznych i w konsekwencji mogą prowadzić do zaburzeń depresyjnych. Szacuje się, że nawet 60–80% ludzi doświadcza przynajmniej raz w życiu bólu kręgosłupa. Na przewlekły ból krzyża cierpi 38–74% mężczyzn i 14–23% kobiet. Dolegliwości towarzyszące dyskopatii mają charakter nawrotowy i nawet wykonanie zabiegu operacyjnego nie gwarantuje pełnego wyleczenia. Dominującym objawem są dolegliwości bólowe i związane z tym pogorszenie sprawności funkcjonalnej, co może mieć wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów.

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni (FOP) jest bardzo rzadką, nieuleczalną chorobą genetyczną, charakteryzującą się heterotopowym powstawaniem tkanki kostnej w miejsce tkanki łącznej (ścięgien, więzadeł oraz mięśni). Występuje raz na 1-2 mln urodzeń. Zdaniem eksperta w Polsce choruje kilkanaście osób. Częstym (70-90%) czynnikiem predykcyjnym występującym po urodzeniu są malformacje dużych paluchów u stóp.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Amitryptylina (AMI) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego monoamin, kod ATC: N06A A09) należy do grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, wykazujących działanie uspokajające i przeciwłękowe. Pełny efekt terapeutyczny obserwuje się po kilkunastu dniach stosowania. Mechanizm działania: hamowanie wychwytu noradrenaliny i serotoniny przez neurony OUN. Amitryptylina wykazuje zrównoważony wpływ na wychwyt obu amin. Ma działanie silnie cholinolityczne zarówno w OUN, jak i na obwodzie.

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 poskurczowe 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: Niesterooidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego, kod ATC: M01A B05) Niesterooidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Pochodna kwasu aminofenylooctowego 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. Hamuje agregację płytek krwi.

Kłodronian disodowy (grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; bisfosfoniany; kwas kłodronowy, kod ATC: M05B A02) należy do grupy bisfosfonianów i jest analogiem naturalnych pirofosforanów. Bisfosfoniany mają silne powinowactwo do tkanek zmineralizowanych takich jak kości. In vitro, hamują precypitację fosforanu wapnia, blokując jego przemianę do hydroksyapatytu, hamują łączenie się kryształów apatyty w większe kompleksy i spowalniają ich rozpuszczanie.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Alternatywne technologie dla karbamazepiny i amitryptyliny w leczeniu bólu stanowią inne leki przeciwdepresyjne z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych np. doksepina albo nortryptylina (leki z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny) oraz leki przeciwdrgawkowe: gabapentyna i pregabalina.

Leczenie dyskopatii obejmuje: leczenie zachowawcze (konieczna diagnostyka RTG, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny), fizjoterapię, kinezyterapię, metody wg Mc Kenziego, metody przezskórnej dekompresji laserowej, termolezje, chirurgiczną dyscektomia z lub bez stabilizacji kręgosłupa. Metody wspomagające to leczenie farmakologiczne z zastosowaniem leków p-bólowych, p-zapalnych i miorelaksantów. Leki z grupy NLPZ mogą mieć zastosowanie na każdym etapie choroby, w początkowych jako stosowane samodzielnie w bardziej zaawansowanych jako wspomagające, ułatwiające rehabilitacje lub znoszące ból. Główne komparatory dla diklofenaku w przedmiotowym wskazaniu stanowią inne niesteroidowe leki przeciwzapalne np. naproksen.

Aktualnie nie ma terapii o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu i leczeniu FOP. Stosowane są leki należące do trzech kategorii: leki stosowane w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby (obrzęki), nie wywołujące poważnych działań niepożądanych (kortykosteroidy, klasyczne niesteroidowe leki przeciwzapalne i selektywne inhibitory cyklooksogenazy typu II); leki stosowane w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby (obrzęki), których długotrwałe przyjmowanie wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, co ogranicza możliwość ich stosowania (inhibitory leukotrienów, stabilizatory komórek tucznych oraz bisfosfaniany – w tym kwas kłodronowy); leki działające bezpośrednio na mechanizm podejrzewany o wywoływanie choroby (inhibitory VEGF, antagoniści BMP4).

## Skuteczność kliniczna

### Karbamazepina

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne odnoszące się do zastosowania karbamazepiny w terapii leczenia bólu neuropatycznego:

- Cochrane 2013 - uzupełnienie i podsumowanie przeglądów Cochrane opublikowanych do sierpnia 2013 r. oceniających indywidualnie: gabapentynę, karbamazepinę, klonazepam, kwas walproinowy, fenytoinę, lakozamid, 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.

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. 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 i drżenie.

- Cochrane 2011 - karbamazepina w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu. Do przeglądów włączono wszystkie badania, w których oceniano karbamazepinę w leczeniu bólu.

Przegląd uwzględnił również wskazania niezarejestrowane takie jak: neuralgia półpaścowa, ból po przebytym udarze, bolesna polineuropatia cukrzycowa.

Do przeglądu włączono 15 badań o łącznej populacji 629 pacjentów. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia ostrego bólu pooperacyjnego za pomocą karbamazepiny. 14 badań dotyczyło przewlekłego bólu neuropatycznego (średni okres trwania: 3 tygodnie). 5 charakteryzowało się niską jakością przedstawienia wyników, 10 obejmowało mniej niż 50 uczestników (średnia liczba uczestników 34). Wyniki włączonych badań nie były zgodne.

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

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.

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.

#### Amitryptylina

Odnaleziono aktualny przegląd systematyczny Cochrane 2012, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amitryptyliny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii. Do przeglądu kwalifikowano badania RCT trwające minimum 4 tygodnie, porównujące amitryptylinę z placebo lub aktywnym komparatorem. Do przeglądu włączono 21 badań (1437 uczestników). Średni czas trwania badania wynosił 6 tygodni. Dawka amitryptyliny wahała się od 25 mg do 125 mg.

Wyniki:

- nie odnaleziono dowodów najwyższej jakości

- nie odnaleziono jednoznacznych dowodów potwierdzających skuteczność amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu choroby nowotworowej oraz bólu neuropatycznego związanego z HIV. Odnaleziono badania wskazujące skuteczność amitryptyliny bolesnej neuropatii cukrzycowej, mieszanym bólu neuropatycznym oraz fibromialgii.

- łącząc wyniki 8 badań (bolesna neuropatia cukrzycowa, fibromialgia, neuralgia półpałcowa, ból neuropatyczny po przebytych udarach) wykazano istotną statystycznie przewagę amitryptyliny w redukcji natężenia bólu (o co najmniej 30%) względem placebo (RR=2,3 [95% CI 1,8 - 3,1])

- u 38% uczestników uzyskano i.s. korzyść terapeutyczną wynikającą z zastosowania amitryptyliny, u 16% przyjmujących placebo – u większości uczestników nie odnotowano odpowiedniej redukcji natężenia bólu,

- 8 z 153 (5%) pacjentów stosujących amitryptylinę wykluczono z badania w skutek braku skuteczności zastosowanego leczenia (w grupie placebo: 14/119 (12%))

- odnotowano istotną statystycznie przewagę amitryptyliny w punkcie końcowym: wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego (64% amitryptylina vs. 40% placebo)

Autorzy przeglądu wskazują, iż amitryptylina od wielu lat stanowi pierwszą linię leczenia pierwszego bólu neuropatycznego, zatem fakt, iż nie ma jednoznacznie potwierdzających dowodów wysokiej jakości na skuteczność jej zastosowania okazał się rozczarowujący. Niemniej jednak, nie odnaleziono również dowodów na brak efektywności amitryptyliny. Według autorów, amitryptylina powinna być nadal stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii, poprawa jak wyżej, iż w istocie tylko niewielka część pacjentów może osiągnąć zadowalającą redukcję natężenia bólu.

Dodatkowo odnaleziono 9 innych przeglądów. Badania włączone do powyższych przeglądów uwzględnione zostały w przeglądzie Cochrane.

#### Diklofenak

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, oceniających efektywność kliniczną diklofenaku w leczeniu dyskopatii

Zidentyfikowano przegląd systematyczny Cochrane 2008 oceniający skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych/przeciwbólowych w leczeniu bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa.

W przeglądzie uwzględniono wyniki zebrane z 65 badań obejmujących łącznie ponad 11 237 chorych, w których oceniano skuteczność NLPZ wobec placebo, aktywnych komparatorów oraz innymi metodami leczenia. 28 badań uznano za badania wysokiej jakości. W przeglądzie oceniano poziom natężenia bólu (Skala bólu Visual Analogue Scale), liczbę dni z silnym bólem oraz objawy niepożądane.

Wyniki: Wykazano istotną statystycznie przewagę skuteczności NLPZ względem placebo. Działania niepożądane występowały i.s. częściej w grupie NLPZ. Nie wykazano i.s. przewagi skuteczności NLPZ względem paracetamolu, niemniej jednak w grupie NLPZ odnotowano częstsze występowanie działań niepożądanych (dowody umiarkowanej jakości). Nie wykazano różnic skuteczności między poszczególnymi NLPZ, w porównaniu do leków z innych grup (paracetamol, miorelaksanty, leki opioidowe) ani innych metod leczenia (manipulacje stawów kręgosłupa, fizjoterapia). W grupie inhibitorów COX-2 odnotowano i.s. rzadsze występowanie działań niepożądanych niż w grupie NLPZ. Niemniej jednak ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Nie wykazano istotnych różnic dla porównania NLPZ vs. placebo w leczeniu ostrej rwy kulszowej. Wykazano i.s. przewagę terapii złożonej diklofenak plus wit. B względem monoterapii diklofenakiem w leczeniu ostrego bólu kręgosłupa.

Wnioski autorów: Stosowanie NLPZ wydają się skuteczną terapią ostrego i przewlekłego bólu lędźwiowo-krzyżowego (z wyłączeniem rwy kulszowej). Niesteroidowe leki przeciwzapalne/przeciwbólowe nie są bardziej skuteczne niż inne leki i metody leczenia.

Dodatkowo odnaleziono publikację Hancock 2007 z randomizowanego, otwartego badania oceniającego skuteczność diklofenaku, w którym badano 240 chorych z bólem krzyżowo-lędźwiowym w czterech grupach, porównując jeden z najczęściej zapisywanych LPZ — diklofenak, z terapią manualną i placebo (diklofenak 2 x 50 mg + terapia manualna (n=60), diklofenak 2 x 50 mg + placebo, diklofenak 2 x 50 mg + terapia manualna + placebo, terapia manualna + placebo. Oceniano wpływ na intensywność bólu, czas trwania bólu i powrotu do zwykłej aktywności.

Wyniki: Nie wykazano różnic i.s. między grupami w czasie (w dniach) powrotu do zdrowia (HR= 1,01, [95% CI 0,77–1,31], p=0,955). Diklofenak wykazał i.s. wyższą skuteczność w doraźnym działaniu przeciwbólowym, nie wykazano różnic w skróceniu czasu trwania bólu. U 22 pacjentów (11 w grupie diklofenaku) odnotowano występowanie działań niepożądanych: zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zawrotów głowy, kołatania serca.

Zidentyfikowano przegląd systematyczny Machado 2009, którego celem była ocena skuteczności różnych sposobów leczenia stosowanych w niespecyficznym bólu dolnego odcinka kręgosłupa na podstawie wyników randomizowanych badań.

Wyniki. Analizą objęto 76 badań oceniających 34 sposoby leczenia. Istotne efekty wykazano w 50% ocenianych sposobów leczenia. Siedemnaście z ocenianych metod leczenia (50%) wykazywało statystycznie istotny efekt działania w porównaniu z placebo. Punktowe oszacowanie efektów było niskie w przypadku 16 sposobów leczenia (kolchicina, antagoniści N-metylo-D-asparagianu, fala krótka, ISI, techniki przezskórnej wewnątrzkrążkowej termokoagulacji, radioterapia, wyciągi, fizjoterapia, proloterapia, ćwiczenia fizyczne, leki przeciwdepresyjne, metody behawioralne, trifosforan adenozy, manualna terapia kręgosłupa, NLPZ oraz magnetoterapia), umiarkowane w przypadku 13 rodzajów leczenia (leki przeciwbólowe, odnerwienie z zastosowaniem fal radiowych, leki ziołowe, iniekcje do stawów międzywyrostkowych, laser, masaż, leki rozluźniające mięśnie, leki przeciwpadaczkowe, szkolenie dotyczące bólu pleców, blokady nerwów, przez skórna elektryczna stymulacja nerwu, leczenie ciepłymi okładami oraz akupunktura) oraz wysokie dla pięciu rodzajów leczenia (neurorefleksoterapia, witamina B12, podczerwień, immunoglobuliny i elektroakupunktura).

Kłodronian disodowy



W wyniku wyszukiwania w medycznych bazach danych odnaleziono opisy przypadków oraz zalecenia eksperckie. Nie ma opartych na dowodach naukowych (RCT) rekomendacji klinicznych i zaleceń dotyczących leczenia FOP. Wynika to prawdopodobnie z bardzo małej ilości przypadków tego schorzenia oraz trudności z jego rozpoznaniem. Aktualnie nie ma terapii o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu i leczeniu FOP. Stosowane są leki należące do trzech kategorii: leki stosowane w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby (powstawanie obrzęków), nie wywołujące poważnych działań ubocznych (kortykosteroidy, klasyczne niesteroidowe leki przeciwzapalne i selektywne inhibitory cyklooksogenazy typu II ); leki stosowane w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby (powstawanie obrzęków), których długotrwałe przyjmowanie wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, co ogranicza możliwość ich stosowania (inhibitory leukotrienów, stabilizatory komórek tucznych oraz bisfosfaniany – w tym kwas klodronowy); leki działające bezpośrednio na mechanizm podejrzewany o wywoływanie choroby (inhibitory VEGF, antagoniści BMP4).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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

- bardzo często: 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: 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 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.

Europejska Agencja Leków wydała oświadczenie, iż diklofenak stwarza podobne zagrożenie jak selektywne inhibitory COX-2, szczególnie jeżeli jest on stosowany w dużych dawkach lub zażywany długoterminowo. Ograniczenia dotyczą chorych z czynnikami ryzyka naczyniowo-sercowego; nadciśnieniem tętniczym, podniesionym poziomem cholesterolu, przebyłym zawałem serca, udarem, cukrzycą, palących papierosy. Agencja uznała, że korzyści wynikające ze stosowania diklofenaku przewyższają ryzyko, jednakże dostępne dane wskazują na większe ryzyko zdarzeń zakrzepowych tętnic, stąd stosowanie leku jest przeciwwskazane u osób z zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych, chorobą naczyń mózgowych. U wszystkich chorych diklofenak należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce i przez okres niż to jest konieczne do kontrolowania objawów.

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

- często: bezobjawowa hipokalcemia, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz .

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania amitryptyliny, karbamazepiny, diklofenaku, klodronianu disodowego w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Szacunkowe roczne koszty finansowania z perspektywy płatnika publicznego ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą: amitryptylina – ok. 153 mld zł; diklofenak – ok. 118 mld, karbamazepina – ok. 39 mld oraz klodronian – ok. 17 tys. 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**

### Amitryptylina, karbamazepina

Odnalezione rekomendacje pozytywnie odnoszą się do zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny) oraz leków przeciwdrgawkowych (w tym karbamazepiny) w leczeniu bólu neuropatycznego. Amitryptylina rekomendowana jest jako pierwsza linia leczenia.

### Kludronian disodowy

Nie odnaleziono opartych na dowodach naukowych (RCT) rekomendacji klinicznych i zaleceń dotyczących leczenia FOP.

### Diklofenak

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania diklofenaku we wskazaniu dyskopatie. Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczące leczenia bólu kręgosłupa pozytywnie oceniają zastosowanie NLPZ (w tym diklofenaku), zwracając przy tym uwagę na występowanie działań niepożądanych i konieczność monitorowania terapii i zastosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

## **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-434-23/2013, Karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, kludronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 28/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat 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: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w leczeniu sarkoidozy i ziarniniakowych zapaleń płuc.*

**Uzasadnienie**

*Azatiopryna, metotreksat i cyklofosfamid należą do leków standardowo stosowanych w praktyce klinicznej w wymienionych wskazaniach w przypadku: braku skuteczności glikokortykosteroidów, jak również w celu zmniejszenia ich dawki oraz uzyskania lepszego efektu klinicznego czy utrzymania dotychczasowego efektu leczniczego.*

**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 **azathioprinum, cyclophosphamidum, methotrexatum** 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 azathioprinum, cyclophosphamidum, methotrexatum, 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
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Sarkoidoza; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
164		Imuran, tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211		
165		Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810		
311	Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Sarkoidoza; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
717	Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Sarkoidoza; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
718		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		
719		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		
720		Trexan, tabl. , 2,5 mg, 100 tabl. (but.), 5909990111619		
721		Trexan, tabl. , 10 mg, 100 tabl. (1 poj.po100 szt), 5909990730346		

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 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

### Problem zdrowotny

Ziarniniakowe choroby płuc są grupą chorób o różnicowanej etiologii i przebiegu klinicznym, których wspólną cechą jest powodowanie zmian ziarniniakowych w obrębie płuc. Ziarniniaki są jednymi z najczęściej spotykanych nieprawidłowości w patologii płucnej i często stanowią wyzwanie diagnostyczne. Terminem ziarniniak określa się grudkową agregację jednojądrzastych komórek odpornościowych (makrofagów), otoczonych obrzeżem limfocytów. Ziarniniaki w swojej budowie mogą również zawierać inne komórki należące do układu odpornościowego, a także macierzy pozakomórkowej, takie jak: neutrofile, eozynofile, komórki olbrzymie wielojądrowe, komórki fibroblastów i kolagenu. Dodatkowe komórki mogą stanowić wskazówkę do zidentyfikowania przyczyny powstania ziarniny w płucach. Powstanie ziarniaków jest wynikiem miejscowej reakcji mięszu płuc na trudny do degradacji antygen. Wyróżnia się 2 formy ziarniaków: sarkoidalne (gruźliczopodobne) i zapalne.

Ziarniaki sarkoidalne zbudowane są z makrofagów, komórek nabłonkowych, mogą zawierać komórki olbrzymie i limfocyty. Występują jako dobrze uformowane guzki o wyraźnych zarysach lub zbudowane z luźno leżących skupień komórek. Mogą się zlewać ze sobą, tworząc większe struktury guzkowe (od kilku do kilkunastu centymetrów). Na ogół otoczone są pierścieniem z komórek zapalnych limfoidalnych. Mogą ulegać włóknieniu, szklwieniu lub martwicy. Przyczyny występowania ziarniaków sarkoidalnych w płucach: sarkoidoza, gruźlica, mikobakterioza, grzybice płuc, pylice płuc, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP), hipogammaglobulinemia, odczyn sarkoidalny w nowotworach, reakcja na ciało obce, choroby limfoproliferacyjne.

Ziarniaki zapalne zbudowane są z małych skupisk komórek zapalnych, głównie granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych, otoczonych fibroblastami, makrofagami i komórkami olbrzymimi.

Przyczyny występowania ziarniaków zapalnych w płucach: ziarniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera), zespół Churga i Strauss, histiocytoza z komórek Langerhansa.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

*Azathioprinum*

Wskazanie zarejestrowane:

- w chorobach o podłożu autoimmunologicznym;
- po przeszczepieniu narządów;
- ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów;
- toczeń rumieniowaty układowy;
- zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe;
- autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby;
- pęcherzyca zwykła;
- guzkowe zapalenie tętnic;
- autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna;
- przewlekła samoistna plamica małopłytkowa oporna na leczenie.

*Cyclophosphamidum*

Wskazanie zarejestrowane:

- ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa;
- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi;
- rak jajnika;
- rak piersi;
- drobnokomórkowy rak płuc;
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały);
- mięsak Ewinga;
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci;
- kostniakomięsak;
- ziarniniak Wegenera;

Jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia plastyczna;
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfo blastyczna;
- przewlekła białaczka szpikowa.

*Methotrexatum*

Wskazanie zarejestrowane:

- najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy popolitej włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów;
- choroby autoimmunologiczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów;
- skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego;
- czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów;
- ciężkie postaci łuszczycy zwykłej, zwłaszcza postać plackowata, których konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające;
- ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Za lek pierwszego wyboru w ziarniniakowych chorobach płuc uważa się kortykosteroidy. Oprócz tego stosowane są mykofenolan mofetylu oraz leki biologiczne, jak: rytuksymab, abatacept i tocilizumab. Za najbliższy komparator dla rozpatrywanych technologii medycznych można uznać lek immunosupresyjny mykofenolan mofetylu.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy klinicznej włączono 4 publikacje (*Pagnoux 2008, Ribi 2008, Metzler 2007, Paramothayan 2006*).

#### Pagnoux 2008

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne.

Cel: porównanie azatiopryny i metotreksatu w odniesieniu do podtrzymania remisji ziarniniaka Wegenera (WG) i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych. Obecnie standardem terapii, której celem jest indukcja remisji WG i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych są kortykosteroidy i cyklofosfamid. Z kolei w celu podtrzymania remisji WG stosuje się mniej toksyczne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna i metotreksat.

Wyniki: do badania włączono 159 chorych, spośród nich u 126 (79%) obserwowano remisję. Do każdej z dwóch analizowanych grup przydzielono po 63 pacjentów. Średni czas trwania leczenia wyniósł  $29 \pm 13$  miesięcy.

Działania niepożądane (DN) wystąpiły u 29 pacjentów leczonych azatiopryną i 35 metotreksatem ( $p=0,29$ ); DN w stopniu nasilenia 3 lub 4 występowały u 5 chorych w grupie azatiopryny i 11 pacjentów w grupie metotreksatu ( $p=0,11$ ).

Pierwszorzędowy punkt końcowy (DN wymagające przerwania leczenia) osiągnięto u 7 chorych otrzymujących azatioprynę w porównaniu z 12 pacjentami z grupy metotreksatu [HR= 1,65 (95%CI: 0,65; 4,18,  $p=0,29$ )]. Wystąpił jeden przypadek zgonu w grupie leczonych metotreksatem. Dwudziestu trzech pacjentów, którzy otrzymywali azatioprynę i 21 pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat miało nawrót choroby ( $p=0,71$ ) – 73% spośród tych pacjentów miało nawrót choroby po odstawieniu badanego leku.

Wnioski: uzyskane wyniki nie potwierdzają hipotezy, że metotreksat jest bezpieczniejszy niż azatiopryna. Oba leki wydają się wykazywać podobną skuteczności w utrzymywaniu remisji ziarniniaka Wegenera i mikroskopowych zapaleń wielonaczyniowych po początkowo uzyskanej remisji kortykosteroidami i cyklofosfamidem.

#### Ribi 2008

Cel: ocena skuteczność kortykosteroidów (corticosteroids, CS) w monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z zespołem Churga-Strauss (Churg-Strauss syndrome, CSS) bez negatywnego czynnika rokowniczego, określonego przez FFS oraz ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnie azatiopryny (AZA) w porównaniu z dożylnym wlewem cyklofosfamidu (CYC) jako leczenie uzupełniające w przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia lub nawrotu po immunosupresji.

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia.

Wyniki: okres obserwacji wyniósł  $SD=56,2 \pm 31,7$  miesięcy. Spośród 72 badanych pacjentów, u 93% osiągnięto remisję po terapii CS w monoterapii, u 35% nastąpił nawrót, głównie w pierwszym roku leczenia. Spośród 19 pacjentów randomizowanych do dodatkowej immunosupresji z powodu niepowodzenia leczenia lub nawrotu choroby, u 5 z 10 leczonych AZA oraz u 7 z 9 leczonych CYC osiągnięto remisję, jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie. Wskaźniki przeżycia badanej populacji w 1 i 5 roku trwania terapii wyniosły odpowiednio 100% i 97%.

Wnioski: po terapii pierwszego rzutu (monoterapia CS) remisję osiągnięto u większości pacjentów, jednakże nawroty były powszechne, jedna trzecia z nich wymagała zastosowania dodatkowej terapii immunosupresyjnej. CYC lub AZA okazały się dość skuteczne w leczeniu odpornej postaci lub nawrotów CSS.

#### Metzler 2007

Cel: ocena skuteczności metotreksatu (MTX) i leflunomidu (LEF) w utrzymaniu remisji ziarniniaka Wegenera (WG, Wegener's granulomatosis). Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że MTX i leflunomid są skuteczne w utrzymaniu remisji WG, natomiast dane z randomizowanych badań klinicznych nie są jeszcze dostępne.

Pod względem metodologicznym jest to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne.

Wyniki: do badania włączono 54 pacjentów, 26 do grupy LEF, 28 do grupy MTX. W grupie przyjmującej LEF u 6 pacjentów zaobserwowano nawrót choroby po 7 (mediana) miesiącach. W grupie przyjmującej MTX zaobserwowano 13 nawrotów, które wystąpiły w 6 miesiącu. Spośród 13 nawrotów 7 było poważnych, w tym: szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (n= 4), krwotok z płuc (n= 2), mózgowy ziarniniak (n= 1). Zaobserwowano istotną statystycznie (IS) większą częstość występowania poważnych nawrotów w grupie przyjmującej MTX ( $p= 0,037$ ), które doprowadziły do przedwczesnego zakończenia badania. W grupie przyjmującej LEF 4 pacjentów wycofano z powodu: nadciśnienia (n= 2), neuropatii obwodowej (n= 1) i leukopenii (n= 1).

Wnioski: LEF w dawce 30 mg / dzień, wydaje się być skuteczniejszy w zapobieganiu nawrotów WG, jednakże wiąże się to ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych.

#### Paramothayan 2006

Cel: ocena skuteczności leków immunosupresyjnych oraz cytotoksycznych w terapii sarkoidozy płuc.

Do przeglądu włączano jakiegokolwiek z następujących leków podawanych doustnie lub pozajelitowo: metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, hydroksychlorochina, chlorambucyl, cyklofosfamid i pentoksyfilina oraz leki anty TNF alfa i talidomid. Do grupy kontrolnej włączano placebo / brak leczenia lub leczenie kortykosteroidami. Do kwietnia 2006 roku przeszukano następujące medyczne bazy danych: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL.

Wyniki: ostatecznie do przeglądu włączono 5 badań z randomizacją, porównujących metotreksat, chlorochinę, cyklosporynę A i pentoksyfilinę. Wyniki dotyczące czynności płuc, zmian w RTG były w dużym stopniu niejednoznaczne. Obserwowane działania niepożądane były związane z metotreksatem, cyklosporyną A, chlorochiną i pentoksyfiliną. W przypadku dwóch badań z użyciem metotreksatu i pentoksyfiliny nie było potrzeby stosowania terapii steroidami.

Wnioski: ilości danych uzasadniających stosowanie leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych w terapii sarkoidozy płuc jest ograniczona. Działania niepożądane związane z niektórymi terapiami były ciężkie.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z oszacowaniami zawartymi w opracowaniu Nr: AOTM-OT-434-36/2013 „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych” wydatki NFZ na refundację każdej z tych substancji czynnych **we wszystkich, szerokich 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 zawierały się w przedziale **9-11 mln zł miesięcznie**. Udział w tych wydatkach ziarniniakowych chorób płuc jest zapewne niewielki ze względu na rzadkość występowania tych schorzeń.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania rozpatrywanych substancji czynnych w rozważanym wskazaniu. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

#### World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders 2013

Wskazaniem do stosowania metotreksatu w sarkoidozie jest: w II linii leczenia - w przypadkach opornych na leczenie steroidami, w przypadkach występowania działań niepożądanych (DN) zazwyczaj powiązanych ze stosowaniem steroidów, czy jako lek oszczędzający steroidy; w I linii leczenia - w połączeniu ze steroidami lub w wyjątkowych sytuacjach jako monoterapia.

#### Stanowisko Komisji Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej PAN 2011

Azatioprynę można stosować sporadycznie w leczeniu zewnątrzpochodnego alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP).

Cyklofosfamid stanowi uzupełnienie dla leczenia glikokortykosteroidami w leczeniu sarkoidozy, a także ziarniaków Wegenera.

Metotreksat wraz z glikokortykosteroidami stosowany jest w leczeniu sarkoidozy i ziarniaków Wegenera. Ponadto metotreksat stosuje się w leczeniu płucnej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa i w profilaktyce histiocytozy.

University Hospital Virgen del Rocio, Hiszpania 2011

U pacjentów z przewlekłą sarkoidozą płucną, u których leczenie kortykosteroidami jest niewystarczające lub niezalecane, wskazane jest stosowanie leczenia metotreksatem lub azatiopryną. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u pacjentów badanie wątroby, krwi oraz testy kreatyniny. Cyklofosfamid można stosować w leczeniu sarkoidozy płucnej, jednak ze względu na występowanie DN nie jest on powszechnie stosowany.

University of Cincinnati Medical Center, Cleveland Clinic Foundation, Medical University of South Carolina 2011

Przegląd zaleca stosowanie azatiopryny i metotreksatu w leczeniu sarkoidozy płucnej w przypadkach opornych na leczenie steroidami.

Foundation for Sarcoidosis Research 2010

Metotreksat jest najpowszechniej stosowanym lekiem oszczędzającym steroidy w terapii sarkoidozy, azatiopryna wykazała porównywalną skuteczność, jednak istnieje zbyt mało badań by potwierdzić tę tezę. Cyklofosfamid ze względu na swoją toksyczność powinien być stosowany wyłącznie po niepowodzeniu leczenia azatiopryną i metotreksatem przy zaawansowanej chorobie.

British Thoracic Society, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Irish Thoracic Society 2008

Azatiopryna – przypadki skuteczności leczenia limfocyтарnego śródmiąższowego zapalenie płuc za pomocą azatiopryny są bardzo rzadkie. Dowody naukowe oparte o badanie serii przypadków wskazują na skuteczność azatiopryny, jednak często bardzo ograniczoną w leczeniu sarkoidozy.

Metotreksat – u chorych na limfocyтарne śródmiąższowe zapalenie płuc w sporadycznych przypadkach odnotowywano odpowiedź na leczenie metotreksatem. Leki immunosupresyjne lub przeciwzapalne w leczeniu sarkoidozy powinny być stosowane w przypadku nieskuteczności kortykosteroidów lub występowaniem za ich sprawą DN. Metotreksat w takim przypadku powinien być lekiem pierwszego wyboru.

Cyklofosfamid – w nielicznych przypadkach limfocyтарnego śródmiąższowego zapalenia płuc stosuje się cyklofosfamid, jako uzupełnienie leczenia kortykosteroidami. Cyklofosfamid okazywał się skuteczny w pojedynczych przypadkach leczenia sarkoidozy przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki steroidów. Zaleca się stosowanie cyklofosfamidu jako I linia leczenia ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera).

McGill University Health Centre, Montreal, Northwestern University USA 2008

Leczeniem z wyboru ziarniaków Wegenera terapią standardową w przypadku indukcji remisji jest terapia skojarzona kortykosteroidów z przyjmowanym doustnie cyklofosfamidem (1-2 mg/kg/dobę). Jednak dane naukowe jasno wskazują na wzrost złośliwości przy ziarniakach Wegenera, co przekłada się na potrzebę znalezienia odpowiedniej, mniej toksycznej alternatywy. Zarówno metotreksat i azatiopryna stosowane są jako leki oszczędzające steroidy w terapii ziarniaka Wegenera

American Thoracic Society, World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, European Respiratory Society 1999

Leczenie sarkoidozy za pomocą leków cytotoksycznych jest skuteczne u wyselekcjonowanych pacjentów. Brak jest jednak dowodów naukowych wskazujących w jakich sytuacjach zalecane jest ich stosowanie. Preferowanymi cytotoksykami są metotreksat i azatiopryna, natomiast cyklofosfamid powinien być stosowany jedynie w przypadku wystąpienia oporności.



## **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-434-19/2013, „Azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat we wskazaniu: ziarniniakowe choroby płuc”, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.



Opinia Rady Przejrzystości

nr 29/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: takrolimus i prednizon 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 prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w wskazaniach miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne z wyjątkiem Zespołu Guillaina-Barrego, miopatie zapalne.*

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniu miastenia. Stosowanie takrolimusu powinno być ograniczone jedynie do przypadków o ciężkim przebiegu z udokumentowanym brakiem reakcji na leczenie pierwszego rzutu.*

*Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w leczeniu zespołów miastenicznych, neuropatii zapalnych i miopatii zapalnych.*

**Uzasadnienie**

*Prednizon należy do grupy leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu miastenii, zespołów miastenicznych, neuropatii zapalnych oraz miopatii zapalnych. Chociaż nie są dostępne badania najwyższej jakości potwierdzające jego skuteczność w wymienionych wskazaniach, to jednak doniesienia kliniczne słabszej jakości, standardy postępowania klinicznego a także opinie ekspertów klinicznych jednoznacznie wskazują na jego użyteczność w wymienionych schorzeniach.*

*Takrolimus jest lekiem pierwotnie używanym w zapobieganiu odrzucania przeszczepionych narządów. Podejmuje się także próby wykorzystywanie jego immunosupresyjnych własności w leczeniu ciężko przebiegającej miastenii. Niewielka liczba danych umiarkowanej i słabej jakości oraz rekomendacje kliniczne wskazuje na jego użyteczność w tym wskazaniu. Równocześnie nie ma danych dokumentujących skuteczność takrolimusu w leczeniu zespołów*



miastenicznych, neuropatii zapalnych i miopatii zapalnych. Także rekomendacje kliniczne nie wskazują na takrolimus jako opcję terapeutyczną w tych wskazaniach.

### 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 **prednisonum, tacrolimusum** 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 prednisonum, tacrolimusum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 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
902	Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne;
903		Encorton, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990297016		
904		Encorton, tabl. , 5 mg, 100 tabl., 5909990297023		
905		Encorton, tabl. , 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329		
906		Encorton, tabl. , 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428		
1149	Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne;
1150		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990051076		
1151		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990051137		
1152		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg 30 kaps. 5909990699957		
1153		Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990783489		
1154		Cidimus, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990783533		
1155		Cidimus, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990783571		
1156		Prograf, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990447213		
1157		Prograf, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990447312		
1158		Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909991148713		
1159		Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990821006		
1160		Tacni, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990821228		
1161		Tacni, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990821280		
1162		Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg 30		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1163		kaps. 5909990881352 Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg 30 kaps. 5909990881406		
1164		Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg 90 kaps. 5909990881475		
1165		Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836857		
1166		Taliximun, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836888		
1167		Taliximun, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836949		

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 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.

### Problem zdrowotny

Opracowanie dotyczy zastosowania produktów leczniczych zawierających takrolimus i prednizon we wskazaniach: miastenia i zespoły miasteniczne, miopatie zapalne, neuropatie zapalne.

*Miastenia i zespół miasteniczny Lamberta-Eatona* należą do chorób złącza nerwowo-mięśniowego.

Miastenia to przewlekła choroba charakteryzująca się osłabieniem i zmęczeniem mięśni szkieletowych występującym po wysiłku fizycznym, z tendencją do ustępowania po odpoczynku i przeważnie po podaniu inhibitorów acetylocholinoesterazy. Podłożem choroby jest reakcja autoimmunologiczna z wytwarzaniem i obecnością we krwi przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino (ACh) mięśni szkieletowych. Choroba może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Może w jej przebiegu wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie terapii inhibitorami acetylocholinoesterazy (podstawowe leki w miastenii) - przełom cholinergiczny.

Częstość występowania miastenii wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność 2-4/mln. Występują dwa szczyty zachorowań: do 40 roku życia (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60 roku życia (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastenii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

Miastenię należy różnicować z innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, botulizm). Należy także różnicować z nerwicą, nadczynnością tarczycy, uszkodzeniem nerwów czaszkowych przez proces uciskowy, stwardnieniem rozsianym.

U ok.15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastenii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Powoduje osłabienie mięśni (najczęściej górnych, jak i dolnych kończyn).

Występuje 20 razy rzadziej niż miastenia. Jak podaje Orphanet, chorobowość LEMS szacowana jest na 3-4/1 000 000 osób na świecie. W 50-60% przypadków występuje w przebiegu nowotworu złośliwego (w 2/3 przypadków rozpoznaje się raka drobnokomórkowego płuca, rzadziej gruczolakoraka, białaczkę, chłoniaka lub grasiczaka).

Leczenie LEMS opiera się przede wszystkim na leczeniu przeciwnowotworowym (jeśli został wykryty nowotwór). Inhibitory ChE są mniej skuteczne niż w miastenii. Podobnie jak w przypadku miastenii, można zastosować GSK, a także inne leki immunosupresyjne. W ciężkich przypadkach stosuje się wymianę osocza i IVIg.

*Miopatie zapalne*

Zapalne choroby układu nerwowo-mięśniowego stanowią heterogenną grupę nabytych schorzeń mięśni lub nerwów obwodowych. Pod względem klinicznym charakteryzują się one osłabieniem siły mięśni, a pod względem patologicznym — obecnością nacieków zapalnych oraz martwicy włókien mięśniowych.

Idiopatyczna miopatia zapalna (IIM) jest chorobą występującą rzadko. Szacuje się, że zapadalność na IIM dotyczy 1–8 osób na 1 mln na rok. Najczęściej stwierdza się zapalenie skórno-mięśniowe (DM, dermatomyositis), rzadziej zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi (IBM, inclusion body myositis), a najrzadziej zapalenie wielomięśniowe (PM, polymyositis).

Choroby z grupy idiopatycznych miopatii zapalnych są często ciężkimi, nieraz zagrażającymi życiu chorobami ogólnoustrojowymi. Mają charakter przewlekły, z tendencją do nawrotów, zawsze istotnie zmniejszają jakość życia chorych. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie prawidłowego leczenia bardzo poprawiło rokowanie po wprowadzeniu do leczenia kortykosteroidów.

Idiopatyczna miopatia zapalna (IIM) jest chorobą występującą rzadko. Szacuje się, że zapadalność na IIM dotyczy 1–8 osób na 1 mln na rok. Najczęściej stwierdza się zapalenie skórno-mięśniowe, rzadziej zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi, a najrzadziej zapalenie wielomięśniowe [Kucharz 2012, Chwalińska Sadowska 2013].

Rokowanie w miopatiach zapalnych bez nowotworu jest gorsze u chorych w starszym wieku, z zajęciem narządów wewnętrznych (serce, płuca), ostrym początkiem choroby, a przede wszystkim w przypadku późno podjętego i niedostatecznego leczenia. Uważa się, że rokowanie jest lepsze, jeśli leczenie rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach od pojawienia się początkowych objawów choroby.

#### *Neuropatie zapalne*

Do neuropatii zapalnych należy zespół Guillaina–Barrego tj. ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna oraz przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna.

Zespół Guillaina-Barrego (GBS) jest obecnie najczęstszą przyczyną wiotkiego niedowładu kończyn o ostrym początku. Jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych. Zalicza się do neuropatii zapalnych, których czynnikiem wyzwalającym w większości przypadków jest przebyta uprzednio infekcja. Główne postacie GBS to: ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (najczęstsza forma zespołu w Europie i Ameryce Północnej), ostra ruchowa neuropatia aksonalna, ostra ruchowo-czuciowa neuropatia aksonalna oraz zespół Millera-Fishera. Ogólną roczną zachorowalność na GBS szacuje się na 1,5–2,0/100 000 populacji.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP) – przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni, i splotów nerwowych. Występuje rzadko, zwykle w 4. dekadzie życia. Wystąpienie objawów może być poprzedzone zakażeniem lub szczepieniem. Bywa pierwszym objawem zakażenia HIV.

Objawy: rozwijają się w dłuższym okresie – od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowłady kończyn, parestezje, odruchy głębokie są zniesione, rzadko, pojawiają się objawy ze strony nerwów czaszkowych, objawy wegetatywne i (wyjątkowo) zaburzenia oddechowe. Choroba może mieć przebieg postępujący, zwalniający z zaostrzeniami lub nawrotowy. Rokowanie jest dobre: u 40% chorych objawy całkowicie ustępują, u 50% pozostają niewielkie ubytki.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

**Takrolimus** należy do inhibitorów kalcyneuryny, podobnie jak cyklosporyna A, i jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym. Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus dotyczy następujących wskazań:

- profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca (wyjątek Advagraf – tylko wątroby i nerki)
- leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

W niektórych krajach świata np. Japonia, takrolimus zarejestrowany jest w miasteni.

**Prednizon** jest syntetyczną pochodną kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów działającą przeciwzapalnie i przeciwalergicznie dłużej i silniej niż kortyzon, natomiast słabiej mineralotropowo. Działa katabolicznie, hamuje odczyny łąkotkankowe i nasila glukoneogenezę. Nieznacznie wpływa na zatrzymanie Na i wody w organizmie. 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, więc efekty obu leków są zazwyczaj takie same.

Prednizon dopuszczony jest na terenie Polski w wielu wskazaniach. Spośród ocenianych wskazań, zapalenie skórno-mięśniowe – jedno z kilku rodzajów miopatii zapalnych, jest w przypadku produktów leczniczych zawierających prednizon wskazaniem zarejestrowanym.

Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku prednizonu w niektórych krajach, jak np. Australia czy Stany Zjednoczone w charakterystykach produktów leczniczych nie są podawane konkretne jednostki chorobowe, do których ograniczone jest stosowanie leku. W Australii produkt leczniczy Sone® zarejestrowany jest do stosowania „zawsze kiedy wskazane jest zastosowanie terapii glikokortykosteroidami”.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W przypadku prednizonu eksperci kliniczni podkreślają, że jest on podstawą leczenia większości chorób autimmunologicznych (w tym ocenianych wskazań) i tym samym nie ma dla niego alternatywy. Odnaleziono opracowania, jak również część ekspertów klinicznych, sugerują jednak, że alternatywą dla prednizonu może być zastosowanie innych glikokortykosteroidów, jak metyloprednizolonu.

Zarówno dostępne zalecenia postępowania terapeutycznego, jak otrzymane opinie ekspertów klinicznych jako alternatywę dla takrolimusu wskazują inne leki immunosupresyjne w zależności od wskazań m.in. azatioprynę, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporynę, metotreksat, czy też (rzadziej) rytuksymab.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

#### *Miastenia i zespoły miasteniczne*

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne:

- Schneider-Gold 2005 –przegląd systematyczny Cochrane Collaboration, zaktualizowany w 2010 roku, dotyczący oceny skuteczności glikokortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w terapii autoimmunologicznej miastonii (MG),
- Hart 2007 – przegląd systematyczny Cochrane Collaboration dotyczący skuteczności interwencji immunosupresyjnych stosowanych w miastonii (MG),
- Benatar 2012 – przegląd systematyczny Cochrane Collaboration dotyczący skuteczności wszelkich interwencji stosowanych w miastonii ocznej,
- Keogh 2011 – przegląd systematyczny Cochrane Collaboration, zaktualizowany w 2010 roku, dotyczący oceny skuteczności jakichkolwiek interwencji stosowanych w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona.

Do przeglądu Schneider-Gold 2005 włączono siedem badań obejmujących w sumie 199 uczestników. Wśród różnych porównań dwa badania RCT, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, porównywały prednizon z placebo w uogólnionej miastonii. W ogólnych wnioskach autorzy przeglądu stwierdzili, że ograniczone dowody naukowe z badań RCT sugerują, że kortykosteroidy mogą w porównaniu do placebo oferować krótkotrwałe korzyści w miastonii. Wyniki wspierają wnioski z

badania obserwacyjnych oraz opinii ekspertów. Ograniczone dowody z badań RCT nie wykazują różnicy w skuteczności między GKS a azatiopryną, czy IVIG.

Do przeglądu Hart 2007 włączono 7 badań oceniających różne technologie, w tym jedno – Nagane 2005 dotyczące oceny takrolimusu w MG. Zaledwie kilka badań włączonych do przeglądu raportowało wybrane na potrzeby przeglądu punkty końcowe. Z tych względów autorzy przeglądu stwierdzili, że ograniczone dowody z badań RCT wskazują na brak istotnych korzyści z zastosowania (...) takrolimusu (w skojarzeniu z GKS lub plazmaferezą).

Chociaż badanie Nagane 2005 nie podawało wyników dla 6 miesięcy leczenia, określonych w założeniach przeglądu Hart 2007, stosowano w nim własne punkty końcowe do oceny skuteczności takrolimusu. Po rocznym okresie terapii, dawka prednizolonu wymagana do utrzymania minimalnej manifestacji objawów była istotnie statystycznie niższa w grupie z TAC niż w schemacie bez takrolimusu. Dodatkowo, w pierwszym roku terapii w grupie z TAC wykazano istotnie statystycznie niższą liczbę terapii z wykorzystaniem plazmaferezy i wysokich dawek metyloprednizolonu lub samej terapii wysokimi dawkami metyloprednizolonu podawanego dożylnie, w porównaniu do grupy bez takrolimusu. Wyniki te sugerują, że takrolimus pozwala ograniczyć zapotrzebowanie na inną immunoterapię w miastenii.

W badaniu nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych. U jednego uczestnika grupy otrzymującej takrolimus, który miał nadciśnienie, zaobserwowano podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi.

Chociaż w przeglądzie Benatar 2012 zakładano uwzględnienie badań z randomizacją i quasi-randomizacją oceniających wszelkie interwencje stosowane w leczeniu miastenii ocznej, w tym m.in. środki immunosupresyjne (ogółem), AZA oraz szeroko pojętą kortykosteroidoterapię, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na potrzeby aktualizacji przeglądu nie zidentyfikowano żadnego badania RCT oceniającego skuteczność takrolimusu czy prednizonu w przedmiotowym wskazaniu.

Kilka stosunkowo dobrej jakości badań nierandomizowanych przemawia za zastosowaniem w tym wskazaniu kortykosteroidów i AZA, jakkolwiek konieczne jest przebadanie skuteczności i bezpieczeństwa zarówno tych, jak również pozostałych leków w dobrze zaprojektowanych badaniach RCT.

Chociaż w przeglądzie Keogh 2011 zakładano uwzględnienie badań z randomizacją i quasi-randomizacją oceniających wszelkie interwencje stosowane w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, w tym m.in. środki immunosupresyjne (ogółem), azatioprynę oraz kortykosteroidy, w wyniku przeprowadzonego we wrześniu i październiku 2010 roku wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania RCT oceniającego skuteczność takrolimusu czy prednizonu w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono ponadto:

- publikację Yoshikwa 2011, dotyczącą trwającego 28-tygodni, randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą, oceniającego skuteczność takrolimusu (jako terapii dodanej) w zakresie umożliwienia redukcji dawki GKS ora bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z miastenią (MG), w porównaniu do placebo; w badaniu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi grupami w odniesieniu do głównego punktu końcowego ( $p = 0.078$ ), jakkolwiek wtórne analizy sugerowały pozytywny efekt takrolimusu na możliwość ograniczania dawek GKS w leczeniu MG,
- informację o trwającym (z zamkniętą już rekrutacją) badaniu NCT01325571, będącym wieloośrodkowym (prowadzonym w Chinach) badaniem RCT z podwójnie ślepą próbą, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania takrolimusu (w postaci kapsułek) w leczeniu miastenii nieskutecznie leczonej terapią GKS, w porównaniu do placebo, którego zakończenie planowane jest na I połowę 2014 roku.

#### *Neuropatie zapalne*

Odnaleziono

- 1 przegląd systematyczny - Gordon 2012 – opracowanie Cochrane Collaboration będące aktualizacją wcześniejszego przeglądu systematycznego z 2005 r., dotyczące oceny

skuteczności terapii immunosupresyjnych oraz immunomodulujących w zapaleniu skórno-mięśniowym oraz zapaleniu wielomięśniowym,

- opracowanie Rose 2007 będące protokołem przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration, którego założeniem jest przegląd dostępnych badań klinicznych dotyczących terapii stosowanych we wtętotowym zapaleniu mięśni (IBM) w celu określenia, czy istnieją jakiegokolwiek dowody na korzyści z którejkolwiek z terapii oraz wypracowania zaleceń dla przyszłych badań w tym zakresie. Protokół zakłada oparcie przeglądu systematycznego na badaniach z randomizacją lub quasi-randomizacją oceniających wszelkie możliwe interwencje, w tym m.in. zastosowanie leków immunosupresyjnych w populacji chorych z podejrzeniem lub ze stwierdzonym IBM.

Do przeglądu Gordon 2012 włączono w sumie 10 badań. Sześć badań porównywało terapię immunosupresyjną lub immunomodulującą z grupą kontrolną placebo, 4 badania porównywały dwa schematy immunosupresji między sobą. Większość badań była mała (największe obejmowało 62 pacjentów), a wiele z nich nie zawierało wystarczających informacji, by ocenić ryzyko błędu.

Wśród włączonych badań jedno (Van de Vlekkert 2010) porównywało stosowanie doustnego deksametazonu w tzw. pulsach z codziennym podawaniem doustnego prednizolonu. Choć różnica w występowaniu zaostrzeń było nieznamiennie statystycznie wyższa w grupie deksametazonu (47% vs 38%; RR 1.24, 95% CI 0.69 to 2.24), tak zaobserwowana mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia była istotnie statystycznie krótsza w tej grupie w porównaniu do prednizolonu (44 tygodnie SE= 4.7 vs 60 tygodni SE= 2.9; p= 0.03).

Chociaż w przeglądzie Gordon 2012 zakładano uwzględnienie badań RCT oceniających wszelkie interwencje stosowane w leczeniu DM i PM, w tym m.in. środki immunosupresyjne (ogółem), w wyniku przeprowadzonego w sierpniu 2011 roku wyszukiwania, nie zidentyfikowano żadnego zakończonego ani trwającego badania RCT oceniającego skuteczność takrolimusu czy prednizonu w przedmiotowych wskazaniach.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby niniejszej oceny nie zidentyfikowano dodatkowych (zakończonych, ani trwających) badań RCT oceniających skuteczność takrolimusu czy prednizonu w zapaleniu skórno-mięśniowym, zapaleniu wielomięśniowym, czy wtętotowym zapaleniu mięśni.

Odnaleziono natomiast informację o wynikach prospektywnego, otwartego nierandomizowanego badania klinicznego Matsubara 2012, w którym oceniano skuteczność takrolimusu (FK506) w grupie 9 pacjentów z DM (n = 5) lub PM (n = 4), którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejszą terapię. W 6 miesiącu po rozpoczęciu leczenia TAC, u wszystkich 5 pacjentów z DM oraz 3 pacjentów z PM odnotowano poprawę kliniczną. Pacjenci z chorobą trwającą <4 lat oraz pacjenci z najniższą skuteczną dawką TAC >5 ng/ml wykazywali lepsze wyniki w porównaniu do pacjentów o dłuższym przebiegu choroby czy niższych skutecznych stężeniach leku. Poza umiarkowanym nadciśnieniem oraz pogłębieniem cukrzycy nie odnotowano działań niepożądanych. Takrolimus wykazywał korzystne działanie u większości pacjentów z PM lub DM opornych na kortykosteroidoterapię. Był również skuteczny u 4 pacjentów otrzymujących wcześniej inne leki immunosupresyjne czy IVIg w skojarzeniu z GKS. Wyniki tego badania zadaniem jego autorów uzasadnia dalsze prowadzenie badań nad skutecznością tego leku w ww. wskazaniach w porównaniu do innych immunosupresyjnych leków.

W odnalezionych pracach poglądowych zaznacza się, że cyklosporyna oraz takrolimus wykazały skuteczność w leczeniu miopatii zapalnych, w tym również pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano badanie kohortowe Wilkes 2005, oceniające skuteczność TAC u pacjentów ze związaną z syntetazą anty-aminoacylo-tRNA (anti-aaRS) chorobą śródmiąższową płuc (ILD) i idiopatyczną miopatią zapalną (IIM). Stężenie kinazy kreatynowej w surowicy obniżyło się znamiennie, zaś u 10 pacjentów odnotowano poprawę siły mięśniowej bądź podtrzymanie normalnej siły mięśniowej. Zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie dawek GKS. We wnioskach autorzy badania stwierdzili, że takrolimus był dobrze tolerowaną i skuteczną terapią nawrotowej choroby śródmiąższowej płuc i miopatii zapalnych u pacjentów z przeciwciałami anti-aaRS.



Stosowanie takrolimusu w skórno-mięśniowym i wielomięśniowym opiera się na przesłankach płynących z nierandomizowanych otwartych badań bez grupy kontrolnej oraz badań obserwacyjnych.

### *Neuropatie zapalne*

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne:

- Hughes 2012a – opracowanie Cochrane Collaboration będące kolejną aktualizacją wcześniejszego przeglądu systematycznego, dotyczące oceny skuteczności kortykosteroidoterapii w przyspieszeniu poprawy oraz długotrwałej chorobowości w zespole Guillaina-Barrégo,
- Hughes 2013a – opracowanie Cochrane Collaboration, poświęcone weryfikacji dostępności randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność innych niż plazmafereza, IVIg czy kortykosteroidy interwencji w terapii zespołu Guillaina-Barrégo,
- Hughes 2012b – opracowanie Cochrane Collaboration będące kolejną aktualizacją wcześniejszego przeglądu systematycznego, dotyczące oceny skuteczności kortykosteroidoterapii w porównaniu do placebo lub braku terapii w przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej, jak również porównania różnych schematów kortykosteroidoterapii,
- Mahdi - Rogers 2013 – opracowanie Cochrane Collaboration, poświęcone weryfikacji dostępności randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność innych niż plazmafereza, IVIg czy kortykosteroidy interwencji w terapii przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej.

Wnioski z przeglądu Hughes 2012a: według umiarkowanej jakości dowodów monoterapia GKS nie przyspiesza w sposób istotny statystycznie wyzdrowienia w GBS, czy też nie wpływa na długotrwały efekt. Według niskiej jakości dowodów doustne GKS (badania dla prednizolonu vs placebo) opóźniają wyzdrowienie w GBS. Według dowodów o umiarkowanej oraz wysokiej jakości, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, między grupami leczonymi GKS, a grupami kontrolnymi w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. W odniesieniu do bezpieczeństwa, w grupie otrzymującej GKS w porównaniu do kontroli, istotnie częściej występowała cukrzyca wymagająca leczenia, zaś rzadziej występowało nadciśnienie. Spośród 6 badań włączonych do przeglądu żadne nie oceniało skuteczności prednizonu.

Doświadczenie z dużych nierandomizowanych badań sugeruje, że zastosowanie kortykosteroidów jest korzystne, jednak długotrwałe stosowanie powoduje poważne działania niepożądane.

Tylko 2 badania spełniały określone w przeglądzie Hughes 2012b kryteria włączenia: jedno porównujące GKS (prednizon) z placebo lub brakiem leczenia, drugie – porównujące dwa schematy glikokortykosteroidów.

Na podstawie odnalezionych dowodów autorzy przeglądu stwierdzili, że bardzo niskiej jakości dowody z jednego niewielkiego badania RCT nie wykazały istotnej statystycznie korzyści z zastosowania doustnego prednizonu w porównaniu do braku terapii. Mimo to GKS są powszechnie stosowane w praktyce. Według umiarkowanej jakości dowodów z jednego badania RCT, skuteczność wysokich dawek deksametazonu podawanych raz na miesiąc nie różniło się statystycznie od codziennego podawania prednizonu w standardowych dawkach.

Większość działań niepożądanych występowała w obu grupach z podobną częstotliwością, choć bezsenność i księżycowatość twarzy istotnie statystycznie rzadziej występowały przy schemacie z wysokimi dawkami deksametazonu. Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu identyfikacji czynników predykcyjnych dla odpowiedzi.

Chociaż w przeglądzie Hughes 2013a jak również przeglądzie Mahdi - Rogers 2013 zakładano uwzględnienie badań RCT oceniających wszelkie interwencje z wykluczeniem GKS, plazmaferezy oraz IVIg, stosowane odpowiednio w leczeniu GBS oraz CIDP, w wyniku przeprowadzonego w 2012 roku wyszukiwania (ukierunkowane na wszystkie badania RCT w GBS bez ograniczeń dotyczących interwencji), nie zidentyfikowano żadnego zakończonego ani trwającego badania RCT umożliwiającego ocenę skuteczności takrolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby niniejszej oceny nie zidentyfikowano dodatkowych (zakończonych, ani trwających) badań RCT oceniających skuteczność takrolimusu czy prednizonu w zespole Guillaina-Barrégo, czy przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej.

### **Bezpieczeństwo**

W przypadku silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów często zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące już zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

U pacjentów, u których prowadzone jest leczenie immunosupresyjne, ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych jest zwiększone. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych oraz złośliwych, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z zakażeniem wirusem EBV oraz nowotworów złośliwych skóry

W zaleceniach AANN 2013 podkreśla się rolę personelu pielęgniarstwa w monitorowaniu m.in. działań niepożądanych stosowanych terapii (w tym leków immunosupresyjnych) w ramach opieki nad pacjentami z miastenią. Środki immunosupresyjne posiadają ogólne lub ukierunkowane działanie immunosupresyjne. Glikokortykosteroidy jak prednizon wykazują ogólne działanie immunosupresyjne. Obniżając ogólne funkcje immunologiczne, podwyższają ryzyko infekcji. Działaniami niepożądanymi, które powinny być monitorowane przy tej terapii to oznaki infekcji, nadciśnienie, cukrzyca, osteoporoza, psychoza.

Środki immunosupresyjne z ukierunkowanym działaniem immunosupresyjnym stosowane w ocenianych wskazaniach obejmują azatioprynę, cyklosporynę, mokofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego, cyklofosfamid, takrolimus, metotreksat, oraz rytuksymab. Leki te blokują produkcję limfocytów. Cyklosporyna zmienia dodatkowo odpowiedź T-komórkową. Działania niepożądane, które należy monitorować obejmują oznaki infekcji, supresję szpiku, nefrotoksyczność oraz hepatotoksyczność. W przypadku takrolimusu AANN zaleca monitorowanie neurotoksyczności oraz hiperglikemii.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie odnaleziono zaleceń dotyczących finansowania prednizonu oraz takrolimusu w ocenianych wskazaniach. Odnaleziono, dostępne publicznie dane sugerują zaś finansowanie produktów leczniczych zawierających w obrębie zarejestrowanych w danym kraju wskazań.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady wybrane doustne produkty lecznicze zawierające substancje czynne takrolimus, mykofenolan mofetylu, czy prednizon uzyskały pozytywne decyzje Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowych wskazań. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 września 2012 r., leki te są dostępne dla pacjentów z miastenią i zespołami miastenicznymi, neuropatiami zapalnymi, miopatiami zapalnymi za odpłatnością ryczałtową.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

#### *Miastenia i zespoły miasteniczne*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 wytyczne dotyczące miastenii i zespołów miastenicznych: opracowanie EFNS/PNS (Skeie 2010) dotyczące europejskich zaleceń terapeutycznych dla zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowych (NMT) w tym miastenii (MG), zespołu miastenicznego Lamberta–Eaton (LEMS) oraz opracowanie zaleceń terapeutycznych American Academy of Neurology dla miastenii ocznej, opracowanie American Association of Neuroscience Nurses dotyczące zaleceń postępowania personelu pielęgniarstwa w trakcie opieki nad pacjentami z miastenią. W związku z brakiem polskich wytycznych postępowania w miastenii czy LEMS podano informacje z najaktualniejszych dostępnych polskich podręczników medycznych oraz prac przeglądowych polskich ekspertów, poświęconych leczeniu ww. wskazań.

Odnaleziono wytyczne oraz zalecenia w polskich opracowaniach zgodnie przyjmują, że:

- Inhibitory cholinoestrazy powinny być podawane w pierwszej kolejności w leczeniu MG;

- Doustne kortykosteroidy są lekami pierwszego wyboru w przypadku, gdy konieczne jest podanie leków immunosupresyjnych. Grupa robocza EFNS/PNS dodatkowo uzgodniła, że doustny prednizon powinien być lekiem pierwszego wyboru w przypadku, gdy konieczne jest podanie leków immunosupresyjnych w miastenii (dobra praktyka).

Zalecenia i wytyczne praktyki klinicznej nieznacznie różnią się w zakresie opcji terapeutycznych w przypadku niepowodzenia standardowej terapii.

Na podstawie dużego RCT przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby porównującego AZA + GKS do GKS (klasa dowodu I) oraz badania niższej jakości - oceniającego zastosowanie AZA w monoterapii, uznano, że w przypadku pacjentów, u których wymagana jest długotrwała immunosupresja, zalecane jest rozpoczęcie terapii azatiopryną w skojarzeniu z GKS w celu umożliwienia ograniczenia dawki kortykosteroidów do najniższej możliwej dawki przy podtrzymaniu azatiopryny (poziom rekomendacji A).

Wśród innych leków immunosupresyjnych, które według zaleceń EFNS/PNS mogą być rozważone w leczeniu miastenii, są: metotreksat, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, a także oceniany taktrolimus. Zastosowanie tych leków zgodnie z zaleceniami powinno być ograniczone do przypadków niepowodzenia lub nietolerancji terapii lekiem pierwszego wyboru.

W przypadku takrolimusu zalecenie EFNS/PNS oparto na dowodach klasy III; opisy przypadków oraz jedno małe otwarte badanie wykazały akceptowalną poprawę miastenii przy niewielkich działaniach niepożądanych leku. Co ciekawe, pacjenci z przeciwciałami anti-RyR szybko odpowiadali na leczenie, co może wskazywać na objawowe działanie na siłę mięśni obok działania immunosupresyjnego. Wg zaleceń EFNS/PNS zastosowanie TAC powinno być wypróbowywane w przypadku pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną miastenią, w szczególności u pacjentów ze stwierdzoną obecnością przeciwciał anti-RyR (poziom rekomendacji C).

Również zalecenia AANN wymieniają takrolimus jako opcję terapeutyczną w miastenii. W zaleceniach podkreślono wyraźną rolę personelu pielęgniarskiego w monitorowaniu m.in. skutków niepożądanych terapii lekami immunosupresyjnymi.

W odniesieniu do LEMS, zalecenia EFNS/PNS nie omawiają zastosowania TAC w tym wskazaniu. Gdy leczenie objawowe jest niewystarczające, należy rozpocząć terapię immunosupresyjną, zazwyczaj stosując leczenie skojarzone prednizonem z azatiopryną. Inne leki, jak cyklosporyna, mykofenolan, mogą być stosowane, choć dowody na ich korzyść w terapii LEMS ograniczone są do opisów serii przypadków (klasa dowodu IV) (poziom rekomendacji C).

#### *Miopatie zapalne*

Nie odnaleziono żadnych polskich ani angielskojęzycznych wytycznych praktyki klinicznej czy zaleceń terapeutycznych dla miopatii zapalnych. W wyniku wyszukiwania w bazie G-I-N zidentyfikowano opublikowane w języku niemieckim, niemieckie wytyczne poświęcone temu zagadnieniu.

W wytycznych AWMF 2012b, takrolimus wymieniany jest obok immunoterapii rytuksymabem, infliksymabem lub etanerceptem, jako jedna z potencjalnych innych (w fazie badań klinicznych) opcji terapeutycznych, których korzyści ze względu na ograniczone dowody nie mogą być ocenione w sposób jednoznaczny. Podobne podejście reprezentowane jest dla zapalenia skórno-mięśniowego oraz zapalenia wielomięśniowego w podręczniku Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013.

W odniesieniu do stosowania prednizonu dostępna wiedza podręcznikowa oraz prace pogładowe wskazują, że glikokortykosteroidy podawane doustnie, jak i we wlewach dożylnych są podstawowymi lekami stosowanymi w miopatiach zapalnych.

#### *Neuropatie zapalne*

Odnaleziono 2 opracowania dotyczące zaleceń terapeutycznych dla neuropatii zapalnych: opracowanie EFNS/PNS (Bergh 2010) dotyczące europejskich zaleceń terapeutycznych dla przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz opracowanie zaleceń terapeutycznych American Academy of Neurology dla Zespołu Guillaina i Barrégo. Nie

zidentyfikowano polskich zaleceń dla tego problemu zdrowotnego. Zgodnie z wytycznymi, jak również z wiedzą podręcznikową (Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013), leczenie CIDP rozpoczyna się od glikokortykosteroidów, jednak w przypadku GBS stosowanie glikokortykosteroidów nie jest zalecane. W odnalezionych opracowaniach nie odnoszono się do możliwości zastosowania takrolimusu w tych wskazaniach.

### **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-434-9/2013, Takrolimus i prednizon we wskazaniach: miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne, styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.