



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 pozarejestryjne 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		Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990974122		
348		Olfen Uno, Dicloratio UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg, 10 tabl. (blist.), 5909990457113		
349		Olfen 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 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 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 miażdżystego, 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.

Kludronian disodowy (grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; bisfosfoniany; kwas kludronowy, 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 precipitację fosforanu wapnia, blokując jego przemianę do hydroksyapatytu, hamują łączenie się kryształów apatytów 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 dyscektomię 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 półpaścowa, 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-asparagianinu, 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, przebytym zawałem serca, udarem, cukrzycą, palącym 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.

Klodronian 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, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Warszawa, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.