



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ciclosporinum we wskazaniu choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-48/2015

Data ukończenia: 21 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

AE – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AKL – Analiza kliniczna leczenia

b.d. – brak danych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *confidence interval*, przedział ufności

EMA – European Medicines Agency

FDA – U. S. Food and Drug Administration

IS – istotny statystycznie

ITT – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

nd – nie dotyczy

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans

QoL – ang. *quality of life*, jakość życia

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	8
3.1. Interwencja oceniana	8
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
5. Wskazanie dowodów naukowych	9
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna	9
5.2. Bezpieczeństwo stosowania	9
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	9
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	9
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	9
7. Podsumowanie	10
8. Załączniki	12
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	12
8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych	12
9. Piśmiennictwo	12

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: ciclosporinum we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną ciclosporinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Ciclosporinum			
Cyclaid Ciclosporinum 100 mg	50 kaps.	5909990787463	Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Holandia
Cyclaid Ciclosporinum 25 mg	50 kaps.	5909990787289	Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Holandia
Cyclaid Ciclosporinum 50 mg	50 kaps.	5909990787357	Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Holandia
Equoral Ciclosporinum 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946624	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa, Polska

Equoral Ciclosporinum 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa, Polska
Equoral Ciclosporinum 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa, Polska
Equoral Ciclosporinum 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946525	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa, Polska
Sandimmun Neoral Ciclosporinum 10 mg	60 szt.	5909990406111	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa
Sandimmun Neoral Ciclosporinum 100 mg	50 szt.	5909990336814	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa
Sandimmun Neoral Ciclosporinum 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa
Sandimmun Neoral Ciclosporinum 25 mg	50 szt.	5909990336616	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa
Sandimmun Neoral Ciclosporinum 50 mg	50 szt.	5909990336715	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych
9.	Ciclosporinum	doustna	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną ciclosporinum, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-RK-434-17/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji AOTM-RK-434-17/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych praktyki klinicznej skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie zawartych w opracowaniu nr AOTM-RK-434-17/2013.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych dowodów naukowych skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie, zawartych w opracowaniu nr AOTM-RK-434-17/2013
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	W rozdziale 6. niniejszego opracowania zaprezentowano dane uzyskane dla ocenianej interwencji od NFZ pismem z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ.

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

Patrz raport nr AOTM-RK-434-17/2013 .

Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

Opinia nr 356/2013 z dnia 10.12.2013:

Treść opinii:

„Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w następujących wskazaniach:

1. Choroby autoimmunizacyjne;
2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;
3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;
4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia);
5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; pure red cell aplasia);
6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS);
7. Zespół hemofagocytowy (HLH);
8. Małopłytkowości odporne na leczenie;
9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS);
10. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wskazaniach: paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) oraz guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.”

Uzasadnienie:

„Istnieją dowody, najczęściej średniej jakości naukowej, na efektywność cyklosporyny w wyżej wymienionych dziesięciu wskazaniach. Nie znaleziono żadnych dowodów skuteczności stosowania preparatów zawierających cyklosporynę w paliatywnym leczeniu przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) oraz w guzach litych u pacjentów do 18 r.ż.”

Opinia nr 391/2013 z dnia 30.12.2013:

Treść opinii:

„Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w następujących wskazaniach:

1. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;
2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;”

Uzasadnienie:

„Istnieją dowody, najczęściej średniej jakości naukowej, na efektywność cyklosporyny w niżej wymienionych dziesięciu wskazaniach.

1. Choroby autoimmunizacyjne;

2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia;
3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;
4. Leukemia (białaczka z dużych granulanych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia - LGL);
5. Wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek; pure red cell aplasia -PRCA;
6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS);
7. Zespół hemofagocytowy (HLH);
8. Małopłytkowości odporne na leczenie;
9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS);
10. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Informacje o skuteczności praktycznej i klinicznej zostały opisane w raporcie nr: AOTM-RK-434-17/2013

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie cyklosporyny na przykładzie charakterystyki produktu leczniczego Equoral przedstawiono w raporcie nr: AOTM-RK-434-17/2013

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Pismem z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, Narodowy Fundusz Zdrowia przekazał dane dotyczące finansowania ocenianych technologii. W piśmie zastrzeżono, że przekazane dane są niekompletne, a ich pozyskanie wiązało się z przyjęciem pewnych uproszczeń. Poniżej zaprezentowano uzyskane dane, jednak z uwagi na przedstawione ograniczenia odstąpiono od przeprowadzania analizy wpływu na budżet NFZ. Pismo NFZ ze szczegółowym opisem ograniczeń znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Liczba pacjentów i kwota refundacji niektórych ocenianych substancji czynnych na podstawie pisma NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

Substancja czynna	Liczba pacjentów 03.2014 – 02.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2014 – 02.2015	Liczba pacjentów 03.2015 – 08.2015	Kwota refundacji w PLN 03.2015 – 08.2015
Ciclosporinum 152-163 (wskazania I-IV)	1 622	2 512 046,87	1 209	1 151 266,45
Ciclosporinum 152-163 (wskazania II-III)	40	49 225,79	30	26 798,10

7. Podsumowanie

Na podstawie raportu nr: AOTM-RK-434-17/2013

Problem zdrowotny

Zlecenie dotyczy wielu różnych problemów zdrowotnych: 1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości odporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.

Alternatywne technologie medyczne

We włączonych do analizy badaniach jako komparatory dla cyklosporyny stosowano m.in.: cyklofosfamid, kolchicynę, metyloprednizolon, glukokortykoid, prednizon, metotreksat, takrolimus, globulinę antytymocytową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Celem pracy była ocena cyklosporyny stosowanej w refundowanych obecnie w Polsce wskazaniach pozarejestacyjnych. W ramach systematycznego przeglądu literatury poszukiwano w pierwszej kolejności wiarygodnych opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne oraz metaanalizy oparte na przeglądzie systematycznym), a także badań klinicznych o najwyższym poziomie wiarygodności (randomizowane badania kliniczne). W odniesieniu do ocenianych wskazań takich jak choroby autoimmunizacyjne, anemia aplastyczna u dzieci do 18 r.ż., aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego oraz nieswoiste zapalenia jelit u dzieci do 18 r.ż. i wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego w ocenie uwzględniono odnalezione przeglądy systematyczne oraz badania randomizowane (w przypadku chorób autoimmunizacyjnych zdecydowano o zawężeniu oceny wyłącznie do odnalezionych 26 doniesień naukowych zawierających przeglądy systematyczne, w tym przeglądy The Cochrane Collaboration), natomiast dla ocenianych wskazań takich jak nefropatia toczniowa u dzieci do 18 r.ż., małopłytkowości odporne na leczenie, paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych oraz stan po przeszczepie rogówki odnaleziono randomizowane badania kliniczne. Dla pozostałych ocenianych wskazań pozarejestacyjnych (zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 r.ż., LGL leukemia, paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej oraz zespół hemofagocytowy i zespół aktywacji makrofagów, a także guzy lite u pacjentów do 18 r.) nie odnaleziono dowodów naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności, dlatego przeprowadzono doszukanie doniesień naukowych o niższym poziomie wiarygodności i takie uwzględniono w ocenie, z wyjątkiem wskazania guzy lite u pacjentów do 18 r.ż., w przypadku którego odnaleziono wyłącznie prace oceniające cyklosporynę podawaną dożylnie (postać leku, która nie była przedmiotem niniejszej oceny).

Wykazano brak pełnej rozdzielności ocenianych wskazań pozarejestacyjnych, jak również wskazań pozarejestacyjnych oraz wskazań zarejestrowanych dla cyklosporyny. Wiele z ocenianych w niniejszej pracy wskazań pozarejestacyjnych występuje w przebiegu choroby autoimmunizacyjnej, czyli również jednego z ocenianych wskazań pozarejestacyjnych. Cyklosporyna jest lekiem stosowanym od wielu lat i jako lek z grupy immunosupresantów jest podawana szczególnie u chorych z chorobami o podłożu autoimmunologicznym lub schorzeń, w przypadku których podejrzewa się immunizację jako jeden z czynników etiologicznych a wyczerpano już inne możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne, chociaż zarejestrowana jest do stosowania tylko w wybranych chorobach autoimmunizacyjnych (w tym głównie reumatoidalne zapalenie stawów). Lek jest stosowany często u pacjentów z cytopenią (w tym anemia aplastyczna i PRCA), u których nie można przeprowadzić przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Wyciągnięcie jednego wspólnego wniosku w odniesieniu do skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych jest niemożliwe ze względu na zbyt dużą różnorodność i złożoność ocenianych wskazań. Wydaje się, iż cyklosporyna, mimo braku szerokiej rejestracji w tak ogólnie zdefiniowanym wskazaniu, powinna być dostępna w leczeniu chorych ze schorzeniami o podłożu

autoimmunologicznym. Często nie jest ona lekiem pierwszego wyboru, lecz stanowi jedną z alternatyw w przypadkach opornych na leczenie lub przy nawrotach choroby.

Profil bezpieczeństwa cyklosporyny został dobrze poznany. Analizę bezpieczeństwa rozszerzono o przeglądy systematyczne dotyczące wskazań zarejestrowanych. Do najczęściej wskazywanych poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną można zaliczyć nefrotoksyczność / zaburzenia funkcji nerek, których ryzyko, szczególnie u pacjentów poddanych długoterminowej terapii cyklosporyną lub leczonych wyższymi dawkami leku, powinno być wzięte pod uwagę. Do innych często wskazywanych działań niepożądanych związanych z terapią cyklosporyną należą nadciśnienie, hirsutyzm / nadmierne owłosienie oraz infekcje, a także przerost dziąseł i hiperlipidemia oraz wzrost poziomu kreatyniny w osoczu. Raportowano również występowanie, najczęściej łagodnych, objawów neurologicznych i ogólnych takich jak zmęczenie i bóle głowy.

8. Załączniki

8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr AOTM-RK-434-17/2013

Cyklosporyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego.

8.2. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące finansowania ocenianych technologii medycznych

Pismo NFZ z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB

9. Piśmiennictwo

ChPL Equoral	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral
--------------	--