



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 145/2016 z dnia 16 maja 2016 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463	<ul style="list-style-type: none">- aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego;- białaczka z dużych granularnych limfocytów T;- wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego;- zespół aktywacji makrofagów;- zespół hemofagocytowy;- małopłytkowość oporna na leczenie;- zespół mielodysplastyczny – leczenie paliatywne;- stan po przeszczepie kości szpikowej, tkanek lub komórek
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357	
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946624	
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426	
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 kaps.), 5909990946525	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt., 5909990406111	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt., 5909990336814	
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 50 ml, 5909990336913	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt., 5909990336616	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt., 5909990336715	

Lek powinien być w dalszym ciągu dostępny dla chorych za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejących grup limitowych: 137.1, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne oraz 138.2, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – cyklosporyna do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne.



Uzasadnienie

Cyklosporyna jest stosowanym od wielu lat selektywnym lekiem immunosupresyjnym. Ze względu na bardzo dużą różnorodność i złożoność ocenianych wskazań, wyciągnięcie jednego wspólnego wniosku co do skuteczności leku w wyżej wymienionych wskazaniach pozarejestacyjnych jest trudne.

Ze względu na wieloletnie doświadczenie i ugruntowaną pozycję w leczeniu cyklosporyna powinna być dostępna, jako jedna z alternatyw w terapii szerokiej grupy chorych. Liczne rekomendacje kliniczne wskazują na możliwość stosowania leku także we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Rada Przejrzystości podtrzymuje stanowisko dotyczące powyższej technologii wyrażone w opinii nr 356/2013 z 10 grudnia 2013 r. oraz opinii nr 119/2014 z 5 maja 2014 r. Brak jest nowych lub dodatkowych dowodów naukowych, które mogłyby w zasadniczy sposób wpłynąć na opinię Rady w tym zakresie.

Umiarkowanej jakości dowody naukowe, w tym wyniki 6 badań prospektywnych (m.in. Zhu 2015, Xie 2014, Song 2015, Zhang 2015, Liu 2015), 10 badań retrospektywnych (m.in. Ramzan 2014, Pawelec 2015, Forester 2015, Dufour 2015) oraz wiele opisów przypadków potwierdzają skuteczność cyklosporyny u części pacjentów w leczeniu ciężkiej anemii aplastycznej. Dane te można najprawdopodobniej odnieść także do wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (postać czerwonokrwinkowa aplazji szpiku mieści się w definicji aplazji szpiku). Odnalezione opisy przypadków (m.in. Al-Issa 2015, Aviv 2014, Lv 2015, Sato 2014, Yoshimi 2015) wskazują, że zastosowanie cyklosporyny w tym wskazaniu prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

W przypadku małopłytkowości odpornej na leczenie, białaczki z dużych granularnych limfocytów T, zespołu aktywacji makrofagów oraz zespołu hemofagocytowego słabej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczną odpowiedź na leczenie u części chorych:

- wyniki prospektywnego badania (Aalbers 2014) oraz retrospektywnego badania (Hagsegawa 2014), w którym stosowano cyklosporynę u pacjentów pediatrycznych z cytopenią, wykazały, że u części z nich uzyskano odpowiedź na leczenie. Odnaleziono też wiele opisów przypadków o stosowaniu cyklosporyny w małopłytkowości,
- opisy przypadków (T.Cheng 2014, Dika 2014, Yoshida 2014) wskazują na uzyskanie poprawy klinicznej u pacjentów z białaczką z dużych granularnych limfocytów T,
- z doniesienia włączonego do przeglądu systematycznego (Boom 2015) dotyczącego leczenia zespołu aktywacji makrofagów wynika, że cyklosporyna

była skuteczna w terapii ratującej życie u pacjentów z opornością na leczenie steroidami,

- w badaniach retrospektywnych wykazano poprawę u większości chorych, u których wystąpił zespół aktywacji makrofagów w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (Barut 2015, Minoia 2014), i u dorosłych pacjentów z zespołem Stilla, u których zespół aktywacji makrofagów wystąpił jako powikłanie (Lenert 2015),

- w badaniach retrospektywnych (Rajajee 2015, Giardino 2014) u części pacjentów z zespołem hemofagocytowym uzyskano remisję, stosując cyklosporynę w schematach wielolekowych. Odnaleziono też liczne opisy przypadków i serii przypadków dotyczących stosowania leku w tym wskazaniu.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych słabej jakości dowody naukowe: badanie retrospektywne (Hata 2013) oraz kilka opisów przypadków wskazują na możliwość zwiększenia prawdopodobieństwa odpowiedzi hematologicznej.

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Bali 2016 oraz Abudou 2015) wskazujące na skuteczność cyklosporyny u chorych po przeszczepie rogówki.

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających cyklosporynę u pacjentów po przeszczepie tkanek lub komórek innych niż rogówka i komórki krwiotwórcze, w tym kończyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zapobieganie oraz leczenie odrzucenia narządów, które są najczęściej przeszczepiane na świecie (nerki, serce, wątroba, szpik kostny), jest jednym z klasycznych wskazań do zastosowania cyklosporyny. Wydaje się zatem zasadne, aby cyklosporyna była dostępna, jako leczenie alternatywne, także w przypadku przeszczepień innych narządów czy tkanek.

Odnaleziono 13 rekomendacji opartych na przeglądzie systematycznym piśmiennictwa dotyczących stosowania cyklosporyny w leczeniu pacjentów ze wskazaniami: aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego – anemia aplastyczna (AIEOP 2015, BCSH 2015), białaczka z dużych granularnych limfocytów T (NCCN 2014, BCSH 2013, PTOK 2013a), zespół hemofagocytowy (HS 2015), małopłytkowość odporna na leczenie (PTOK 2013c), zespoły mielodysplastyczne – leczenie paliatywne (ESMO 2014, BCSH 2014, PTOK 2013b, ELN 2013) oraz stan po przeszczepieniu kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (PTT 2014, EBMT-ELN 2014).

Nie odnaleziono rekomendacji praktyki klinicznej dla następujących przedmiotowych wskazań: wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego oraz zespół aktywacji makrofagów.

W przypadku anemii aplastycznej cyklosporyna jest stosowana w leczeniu dzieci w połączeniu z metotreksatem w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) (AIEOP 2015). Natomiast zarówno u dzieci, jak i dorosłych cyklosporyna jest rekomendowana w pierwszej linii leczenia

immunosupresyjnego w połączeniu z surowicą antytymocytową (AIEOP 2015, BCSH 2015).

Wytyczne odnoszące się do leczenia białaczki z dużych granularnych limfocytów T (NCCN 2014, BCSH 2013) zalecają podawanie cyklosporyny w monoterapii jako jeden ze schematów terapii w pierwszej linii leczenia.

W przypadku leczenia zespołu hemofagocytowego, wytyczne HS 2015 wskazują, że cyklosporyna, oprócz immunoglobulin, glikokortykosteroidów i etopozydu, stanowi jeden z podstawowych leków w leczeniu pierwotnego i indukowanego zakażeniem zespołu hemofagocytowego. Może też być stosowana w leczeniu HLH z towarzyszącymi reakcjami autoimmunologicznymi, oprócz anty-leukin-1, glikokortykosteroidów i etopozydu.

Pomimo odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia małopłytkowości (PTOK 2013c), w wytycznych nie podano informacji na temat możliwości stosowania cyklosporyny w tym wskazaniu.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych odnalezione rekomendacje wskazują na stosowanie cyklosporyny w terapii immunosupresyjnej (BCSH 2014, PTOK 2013b, ELN 2013). Wytyczne BCSH 2014 zalecają podawanie cyklosporyny po zastosowaniu leczenia surowicą antytymocytową. Wytyczne PTOK 2013b oraz ELN 2013 wskazują, że schemat leczenia immunosupresyjnego powinien obejmować podanie surowicy antytymocytowej z lub bez cyklosporyny, a w przypadku rekomendacji PTOK 2013b, dopuszcza się także stosowanie samej cyklosporyny.

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantologicznego (PTT 2014) dotyczące stanu po przeszczepieniu kończyny górnej nie wskazują na stosowanie cyklosporyny w leczeniu immunosupresyjnym. Wytyczne EBMT-ELN 2014 wskazują na zastosowanie cyklosporyny przede wszystkim w profilaktyce występowania GVHD.

Polscy eksperci kliniczni podkreślają, że cyklosporyna jest lekiem podstawowym w leczeniu aplazji szpiku oraz w transplantologii komórkowej i narządowej, a także w terapii chorób autoimmunologicznych i innych powstałych z powodu dysfunkcji układu odpornościowego, w tym białaczki z dużych ziarnistych limfocytów T.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.306.2016.1.ISU z dnia 06.05.2016r., dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęci refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków i wskazań wymienionych w tabeli poniżej.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
acidum mycophenolicum	Myfortic, tabl. dojel., 180 mg, 120 szt. (12 blist.po 10 szt.), 5909990219797	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
azathioprinum	Myfortic, tabl. dojel., 360 mg, 120 szt. (12 blist. po 10 szt.), 5909990219209	
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 50 szt. (1 stoik po 50 szt.), 5909990232819	
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg, 30 szt. (1 stoik po 30 szt.), 5909990232826	
	Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 szt. (4 blist. po 25 szt.), 5909990277810	
ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463	<ul style="list-style-type: none"> - aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; - białaczka z dużych granulanych limfocytów T; - wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; - zespół aktywacji makrofagów; - zespół hemofagocytowy; - małopłytkowość oporna na leczenie; - zespół mielodysplastyczny – - leczenie paliatywne; - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357	
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 kaps.), 5909990946624	
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 szt.), 5909990946426	
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 kaps.), 5909990946525	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg, 60 szt., 5909990406111	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg, 50 szt., 5909990336814	
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, but. 50 ml, 5909990336913	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg, 50 szt., 5909990336616	
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg, 50 szt., 5909990336715	
colistinum	Colistin TZF, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji, 1000000 IU, 20 fiole, 5909990366514	<ul style="list-style-type: none"> - zakażenia dolnych dróg oddechowych – profilaktyka u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza; - zakażenia dolnych dróg oddechowych – leczenie wspomagające w skojarzeniu z antybiotykoterapią dożylną u osób po przeszczepie płuc w przebiegu chorób innych niż mukowiscydoza
cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, 50 szt. (5 blist. po 10 szt.), 5909990240814	<ul style="list-style-type: none"> - zespół hemofagocytowy - zespół POEMS; - małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; - anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami;
danazolium	Danazol Polfarmex, tabl., 200 mg, 100 szt. (1 poj. po 100 szt.), 5909990925339	<ul style="list-style-type: none"> - małopłytkowość autoimmunizacyjna oporna na leczenie; - zespół mielodysplastyczny
everolimusum	Certican, tabl., 0,5 mg, 60 tabl., (6 blist. po 10 szt.) 5909990211357	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek
	Certican tabletki, tabl., 0,25 mg, 60 szt. (6 blist. po 10 szt.),	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	5909990211654	
	Certican tabletki, tabl., 0,75 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990211845	
itraconazolum	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909991183882	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka
	Ipozumax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991183899	
	Itragen, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990617463	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 4 szt., 5909990858255	
	Itrax, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt., 5909990858262	
	Itrokast, kaps. Twarde, 100 mg, 28 szt., 5909991140533	
	Orungal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909990004317	
	Orungal, kaps., 100 mg, 28 szt. (7 blist.po 4 szt.), 5909990004331	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909991053826	
	Trioxal, kaps., 100 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.), 5909991053819	
sirolimusum	Rapamune, tabl. draż., 1 mg, 30 szt., 5909990985210	<ul style="list-style-type: none"> - stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; - stwardnienie guzowate; - limfangioleiomiomatoza; - nowotwór z epithelioidnych komórek przynacznyniowych;
	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), 5909990893645	
sulfamethoxazolum + trimethoprimum	Bactrim, syrop, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990312610	<ul style="list-style-type: none"> - zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; - zakażenie Pneumocystis jirovecii u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka;
	Biseptol, zawiesina doustna, 200+40 mg/5 ml, 1 but.po 100 ml, 5909990117819	
	Biseptol 120, tabl., 100+20 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117529	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909990117611	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909997231563	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991192341	
	Biseptol 480, tabl., 400+80 mg, 20 szt. (1 blist.po 20 szt.), 5909991232092	
	Biseptol 960, tabl., 800+160 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), 5909990117710	
tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990051052	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek;
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990051076	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg, 30 szt., 5909990699957	
	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990051137	
	Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990783489	
	Cidimus, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990783571	
	Cidimus, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990783533	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 0,75 mg, 30 szt., 5909991192709	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 30 szt., 5909991192730	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1 mg, 90 szt.5909991192754	
	Envarsus, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg, 30 szt.5909991192761	
	Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) 5909991148713	
	Prograf, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447213	
	Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990447312	
	Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990821006	
	Tacni, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990821228	
	Tacni, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990821280	
	Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 szt., 5909990836857	
	Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 szt., 5909990836888	
	Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909990836949	
valganciclovirum	Ceglar, tabl. powł., 450 mg, 60 szt., 5909991207229	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek – profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie;
	Valcyte, tabl. powł., 450 mg, 60 szt. (1 but.po 60 szt.), 5909990727407	zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie - w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania walgancyklowiru w stałej doustnej postaci farmaceutycznej
	Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml, 1 but.po 12 g, 5902768001082	
vigabatrinum	Sabril, tabl. powł., 500 mg, 100 szt., 5909990312818	stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowatego – monoterapia
	Sabril, granulaty do sporządzania roztworu doustnego, 500 mg, 50 sasz., 5909990832712	

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, raport nr

BOR.434.11.2016 „Cyklosporyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia maj 2016