

Produkt leczniczy Koselugo[®]
(selumetynib) w leczeniu
objawowych, nieoperacyjnych
nerwiakowłókniaków
splotowatych u dzieci i młodzieży
w wieku 3 lat i starszych
z neurofibromatozą typu 1 (NF1)
– analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, październik 2022 r.

Aktualizacja analizy: maj 2023 r.

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
Streszczenie	8
1. Cel i metodyka	11
2. Problem zdrowotny	12
2.1. Wnioskowane wskazanie	12
2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego	13
2.3. Etiologia i patogenez a	14
2.4. Rozpoznawanie i obraz kliniczny	15
2.5. Przebieg choroby i rokowanie	21
2.6. Leczenie nerwiakowłókniaków splotowatych w neurofibrozie typu 1 w Polsce	22
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	23
2.7.1. Dane epidemiologiczne	23
2.7.2. Wielkość populacji docelowej	25
2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	26
2.8.1. Jakość życia, obciążenie chorobą oraz niezaspokojone potrzeby zdrowotne	26
2.8.2. Kwestionariusze oceny jakości życia	32
2.9. Aktualne postępowanie medyczne	32
2.9.1. Praktyka kliniczna w Polsce: wytyczne PTOHD	33
2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	35
3. Interwencja	39
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją	39
3.2. Substancja czynna i mechanizm działania	41
3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	41
3.4. Dawkowanie i sposób podania	42
3.5. Przeciwwskazania	43
3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	43
3.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	44
3.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	45
3.9. Działania niepożądane	45
3.10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib)	49
4. Komparator	53
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	53
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych	55
5. Efekty zdrowotne	85
6. Rodzaj i jakość dowodów (typ badania)	88
7. Zakres i kierunki analiz oceny technologii medycznej	89
7.1. Analiza kliniczna	89

7.2.	Analiza ekonomiczna	89
7.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	90
8.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – PICO(S)	91
9.	Załączniki	93
9.1.	Opis programu lekowego dla produktu leczniczego Koselugo	93
9.2.	Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce	97
10.	Piśmiennictwo	117
11.	Spis tabel	124
12.	Spis rysunków	125

INDEKS SKRÓTÓW

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ADR	Działania niepożądane leku (<i>ang. adverse drug reactions</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>ang. best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPK	Kinaza kreatynowa (<i>ang. creatine phosphokinase</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>ang. complete response</i>)
CSR	Centralna surowicza retinopatia (<i>ang. central serous retinopathy</i>)
CT	Tomografia komputerowa
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (<i>ang. Disability Adjusted Life-Years</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (<i>ang. disease-free survival</i>)
DNG	Dolna granica normy
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (<i>ang. event-free survival</i>)
EHA-ESMO	<i>European Hematology Association / European Society for Medical Oncology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-Y	Skala oceny jakości życia
EQ-VAS	<i>Visual Analogue Scale Quality of Life</i>
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (<i>ang. end stage renal disease</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAP	GTPazowe białko aktywujące
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	<i>Global Health Data</i>
GDP	Difosforan guaniny
GTP	Trifosforan guaniny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRQoL	Ocena jakości życia zależnej od zdrowia (<i>ang. health-related quality of life</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
I-NF-DC	Międzynarodowa Grupa Konsensusu w Sprawie Kryteriów Diagnostycznych Neurofibromatozy (ang. <i>International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria</i>)
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
kaps.	Kapsułka
LVEF	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
mg	Miligram
ml	Mililitr
MR	Rezonans magnetyczny
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
NF	Neurofibromatoza (ang. <i>neurofibromatosis</i>)
NF/RAS	Neurofibromatoza oraz pokrewne rasopatie
NF1	Neurofibromatoza typu 1
NF1 PN	Nerwiakowłókniki spłotowate w neurofibromatozie typu 1 (ang. <i>plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 disease</i>)
NHS	Publiczny system opieki zdrowotnej w Anglii (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIR	Spektroskopia w bliskiej podczerwieni
NLPZ	Niesterydowe Leki Przeciwzapalne
NOS	Nie określono inaczej
NRS-11	Numeryczna skala oceny bólu (ang. <i>Numeric Pain Rating Scale</i>)
OCT	Koherentna tomografia optyczna
OPPN	Grupa Robocza ds. nerwiakowłókniaków spłotowatych obejmująca struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (ang. <i>Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi
OS	Całkowite przeżycie (ang. <i>Overall Survival</i>)
p.c	Powierzchnia ciała
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PedsQL	Skala oceny jakości życia wśród pacjentów pediatrycznych (ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)
PFS	Czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	<i>Population Intervention Comparison Outcome</i> , akronim populacja-interwencja-komparator-efekty zdrowotne
PII	Skala oceny bólu (ang. <i>Pain Interference Index</i>)
PL	Placebo

PN	Nerwiakowłókniak splotowaty (ang. <i>plexiform neurofibromas</i>)
powł.	Powlekanie
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydzieleniem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RPED	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelial detachment</i>)
RVO	Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (ang. <i>retinal vein occlusion</i>)
SBPN	<i>Sociedade Brasileira de Pesquisa em Neurofibromatoses</i>
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
szt.	Sztuk/sztuka
tabl.	Tabletka/tabletki
TLI	Technologia Lekowa o wysokim poziomie innowacyjności
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
UE	Unia Europejskiej
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WHO-UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
WLR	Wykaz Leków Refundowanych
WPAI:CG	Kwestionariusz wydajności oraz upośledzenia aktywności (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment questionnaire</i>)
YLL	Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZBI	<i>Zarit Burden Interview</i>

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib) stosowanego u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u chorych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) dla produktu leczniczego Koselugo® została opracowana w październiku 2022 r. Aktualizację APD przeprowadzono w maju 2023 roku. Stanowi ona odpowiedź na informacje zawarte w piśmie Ministerstwa Zdrowia OT.423.1.8.2023.2. AM, dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Koselugo® (minimalne wymagania) [124]. Aktualizacja problemu decyzyjnego obejmuje dostosowanie analizy tak, aby w pełni odpowiadała aktualnym zapisom projektu programu lekowego po zmianach zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia, jak również aktualizację względem aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [91], uwzględnienie rekomendacji refundacyjnych, wytycznych klinicznych opublikowanych pod dacie złożenia wniosku, wskazanych przez analityków AOTMiT w ramach Minimalnych Wymagań [124].

Wnioskowana populacja

Populację docelową stanowią dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1, u których występują objawowe, nieoperacyjne PN. Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Koselugo® [24] oraz kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego: „*Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10 : Q85.0)*” zaakceptowanego przez Ministerstwo Zdrowia w marcu 2023 r. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych, a następnie został zweryfikowany przez MZ.

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) pacjentów pediatrycznych z NF1 PN, dla których brak jest aktualnie dostępu do aktywnego leczenia (w ramach mechanizmów refundacyjnych dostępne są jedynie leki przeciwbólowe).

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Koselugo® (substancja czynna: selumety nib) podawany doustnie w postaci twardych kapsulek w dawce 10 mg lub 25 mg. Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo® wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała (pc.), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin). Produkt Koselugo® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Ze względu na to, że NF1 uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 31 lipca 2018 r. lek Koselugo uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).

Aktualnie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Koselugo® w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych PN u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) zostały wydane przez brytyjski NICE [101], francuski HAS [100], niemiecki G-BA (pozytywna czasowa) [17] oraz kanadyjski CADTH (pozytywna warunkowa) [130]. Zarówno rekomendacje brytyjskie, francuskie, jak również kanadyjskie podkreślały skuteczność kliniczną produktu leczniczego w niniejszej grupie pacjentów. Niemiecka agencja G-BA wskazuje również na dodatkowe korzyści ze stosowania selumety nibu we wnioskowanej populacji pacjentów, przy czym ograniczyła okres obowiązywania refundacji do dn. 1 lipca 2023 r., po czym nastąpi powtórna ocena leku.

Warto również podkreślić, iż AOTMiT umieścił produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w najnowszym wykazie technologii o wysokiej innowacyjności [9, 72].

AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na ocenę NICE. Negatywną rekomendację dla ocenianej interwencji wydał australijski PBAC. Należy jednak podkreślić, iż Agencja PBAC uznała, że selumety nib zapewnia wysoką korzyść kliniczną w populacji pacjentów z NF1 PN w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym [129]. W Szkocji (SMC [123]) trwa obecnie postępowanie nad refundacją produktu leczniczego Koselugo®. Z kolei, na stronie PTAC/ PHARMAC nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Koselugo®.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Sytuacja epidemiologiczna

Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób [8]. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe od 18 do 34 na 100 000 osób [8]. Nerwiakowłókniki splotowate (PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które występują u około 20% do 50% pacjentów z NF1 [8]. Nieoperacyjne NF1 PN występują u około 37,7% dzieci i młodzieży [98]. Według informacji przedstawionych w raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Koselugo® liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – *Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa* w wieku od 3 do 18 lat włącznie oszacowana na podstawie danych NFZ wynosi 2 219 chorych [8]. Odsetek pacjentów z NF1 wśród wszystkich pacjentów z NF wynosi 96% [69], stąd szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1 wynosi 2 130 chorych.

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Nerwiakowłókniki splotowate są jednym z częstszych guzów łagodnych występujących u pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Podstawowym celem terapii jest przede wszystkim zahamowanie rozwoju choroby oraz poprawa jakości życia. Choroba powoduje różne objawy w zależności od lokalizacji guza, są to m.in. upośledzenie wzroku lub słuchu, niezdolność dróg oddechowych, trudności w mówieniu i przełykaniu, dysfunkcje motoryczne, dysfunkcję jelit lub pęcherza moczowego oraz wiele innych. NF1 PN wpływa na każdy aspekt życia chorego, w tym na jego edukację, aktywność społeczną, poszukiwanie pracy, założenie rodziny i długoterminowe cele życiowe. Pacjenci z NF1 PN doświadczają trudności społeczno-emocjonalnych, takich jak lęk, depresja czy wycofanie społeczne. Wyniki badania Yang 2022 [121] podkreślają, iż pacjenci z NF1 PN mają gorszą jakość życia, a także znaczne problemy z poruszaniem, ogólnymi zdolnościami motorycznymi oraz doświadczaniem bólu. Leczenie nerwiakowłókniaków splotowatych w większości przypadków jest jedynie objawowe i opiera się na stosowaniu leków przeciwbólowych, jednak pacjenci pomimo ich stosowania, nadal odczuwają ból [118], a ten wpływa bezpośrednio na jakość ich życia. Obciążenie odczuwają również opiekunowie pacjentów z diagnozą NF1 PN poprzez utraconą produktywność, a także zmniejszoną wydajność. Dodatkowo pacjenci ponoszą znaczne koszty zarówno medyczne (hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne) jak i zakupu leków [119]. Opracowanie i badanie interwencji terapeutycznych, które wykorzystują podejście multidyscyplinarne obejmujące interwencje psychologiczne powinny być priorytetem dla dzieci i młodzieży z NF1 PN.

Aktualne postępowanie medyczne

Aktualna polska praktyka kliniczna

Aktualne metody leczenia nerwiakowłókniaków splotowatych w NF1 obejmują: uważną obserwację, interwencję chirurgiczną (choć, często niemożliwą ze względu na wielkość, lokalizację, zajęcie naczyń naczyniowo-nerwowych przez guz oraz ze względu na ryzyko powikłań neurologicznych i miejscowych, a także duże ryzyko wznowy), zabiegi obciążające w przypadku guzów objawowych, nawet nieoperacyjnych, eksperymentalne terapie (leczenie celowane) oraz poszukiwanie/wykluczenie cech transformacji złośliwej.

Wytyczne PTOHD 2019 podkreślają, że ograniczenia leczenia chirurgicznego dużych guzów łagodnych powodują, że większość pacjentów wymaga raczej uważnej obserwacji (*wait & watch*) niż agresywnej chirurgii, a tym samym wskazują na brak leczenia przyczynowego pacjentów z NF1 PN [60].

Aktualna zagraniczna praktyka kliniczna

Obecnie nie stworzono międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia i zarządzania objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Dostępne są jedynie lokalne, krajowe wytyczne, których celem jest postawienie odpowiedniej diagnozy, a następnie regularna ocena objawów chorobowych, w tym leczenie PN. Wytyczne ogólnie omawiają opcje zarządzania nerwiakowłókniakami splotowatymi, głównie poprzez chirurgiczne wycięcie zmian. Jedynymi aktualnie dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN jest leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókniaków splotowatych.

Selumetynib jest pierwszym zarejestrowanym lekiem w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u chorych z NF1. Najnowsze wytyczne NICE z 2022 r. zalecają stosowanie ocenianej interwencji we wnioskowanej populacji pacjentów. Ponadto, francuskie wytyczne (*NF-France Network 2020*) oraz wytyczne Grupy Roboczej ds. nerwiakowłókniaków splotowatych obejmujących struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (*OPPN Working Group 2017*) odnoszą się do wstępnych wyników fazy I badania z inhibitorem MEK (selumetynibem) wskazując na bardzo obiecujące wyniki. *OPPN Working Group* dodaje, że ze względu na trwanie badania nie można sformułować ostatecznych zaleceń.

W rekomendacjach De Blank oraz Fisher pochodzących z 2022 roku [126, 127] podkreślono wiele korzyści związanych z zastosowaniem selumetynibu, który w istotny sposób wpłynie na proces „zarządzania” chorobą pacjentów z NF1 PN. Oprócz korzyści klinicznych terapii MEK wskazano na znaczący wpływ leczenia na redukcję bólu, zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych oraz poprawę jakości życia pacjentów. Ponadto, w wytycznych ERN GENTURIS [128] leki należące do grupy inhibitorów MEK wskazano jako opcję terapeutyczną rekomendowaną do zastosowania w docelowej populacji pacjentów.

Wybór interwencji opcjonalnych

Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [103, 111] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [4].

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, statusu refundacyjnego w Polsce oraz [REDAKTOWANE] wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji (tj. dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starszych z NF1, u których występują objawowe, nieoperacyjne PN) jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) rozumiane jako naturalny przebieg choroby, w ramach którego stosuje się leczenie bólu. Leki przeciwbólowe to aktualnie jedyne leki finansowane ze środków publicznych u pacjentów z NF1 PN [91].

Powyższy wybór jest zgodny z argumentami przytoczonymi przez AOTMiT w raporcie z dnia 16 lutego 2022 r. („Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022”) oraz w rekomendacji NICE 2022, które wskazywały, że z uwagi na brak skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu brak aktywnego komparatora jest uzasadniony [8, 89].

Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali obecnie obowiązujące wytyczne praktyki kliniczne, wytyczne metodologiczne EMA z 2018 r. zawarte w dokumencie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products”, a także wytyczne FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry”.

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości życia, przeżycia całkowitego, przeżycie bez progresji choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie wraz z czasem jej trwania oraz oceny profilu bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. W odniesieniu do części kosztowej raportu HTA uwzględnione zostaną w ramach analizy ekonomicznej:

Analiza ekonomiczna:

- Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);
- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR).

Analiza wpływu na budżet:

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”;
- Koszt inkrementalny.

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [4], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania *head-to-head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku niniejszych badań, do analizy zostaną włączone próby kliniczne o niższej wiarygodności.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO-UMC (ang. *WHO Uppsala Monitoring Centre*) i FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie wspólnego punktu wyjścia dla poszczególnych analiz technologii medycznych związanych z danym problemem zdrowotnym, w związku z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Koselugo® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz kryteriami włączenia do projektowanego oraz zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10 : Q85.0)” (załącznik 9.1). Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych, a następnie został zweryfikowany przez MZ.

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) pacjentów pediatrycznych i starszych z NF1 PN, dla których aktualnie brak jest dostępu do aktywnego leczenia (w ramach mechanizmów refundacyjnych dla dostępne są leki przeciwbólowe).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej i kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Koselugo®): lek dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego (opis przedstawiono w załączniku 9.1).

Od maja 2022 r. terapia selumety nibem we wnioskowanej populacji pacjentów jest obecna na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Program ten obejmuje kryteria włączenia do leczenia, dawkowanie leków, monitorowanie leczenia i zakres przekazywania informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych.

Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu oceny technologii medycznych – HTA. Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań).

Określając poszczególne elementy schematu PICOS zgodnie z wytycznymi HTA [4] przedstawiono opis problemu zdrowotnego (z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych), opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych i najbardziej aktualnych w Polsce i na świecie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1, jak również analizę rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej mającym doświadczenie w leczeniu NF1 PN w Polsce. [REDACTED]

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Koselugo® (selumetynib) dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD- 10: Q85.0)” zaakceptowanego przez Ministerstwo Zdrowia w marcu 2023 r.

Populację docelową stanowią dzieci i młodzież w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), u których występują objawowe, nieoperacyjne nerwiakowłóknaki splotowate (ang. *plexiform neurofibromas*, PN). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego i zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia programu lekowego (załącznik 9.1).

Wybór populacji docelowej jest odpowiedzią na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (ang. *unmet need*) pacjentów pediatrycznych i starszych z NF1 PN, dla których aktualnie brak jest dostępu do aktywnego leczenia (w ramach mechanizmów refundacyjnych dla dostępne są leki przeciwbólowe).

Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:

1. wiek: ≥ 3 i ≤ 18 r.ż.;
2. powierzchnia ciała $\geq 0,55$ m²;
3. zdolność do połykania całych kapsułek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości;
4. potwierdzone rozpoznanie NF-1 wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-88;
5. objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak splotowaty (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznych powikłań z powodu lokalizacji lub bezpośredniego sąsiedztwa ważnych życiowo struktur anatomicznych, inwazyjności lub bogatego unaczynienia, powodującego określone ryzyko chirurgiczne zabiegu;
6. świadczeniobiorca, który przeszedł resekcję PN może kwalifikować się do leczenia pod warunkiem, że PN nie został całkowicie wycięty i możliwa jest jego ocena wolumetryczna za pomocą badania rezonansu magnetycznego;
7. stan sprawności:
 - o dorośli i dzieci w wieku co najmniej 16 lat stan sprawności co najmniej 70% w skali Karnofsky'ego;
 - o dzieci w wieku poniżej 16 r.ż. co najmniej 70% w skali Lansky'ego;
8. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej ChPL);
9. nieobecność istotnych stanów i schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego, w oparciu o aktualną ChPL;
10. brak trwającej terapii przeciwnowotworowej niezależnie od przyczyny, w tym zwłaszcza: radioterapii, chemioterapii, terapii hormonalnej, przeciwnowotworowej immunoterapii lub terapii biologicznej;
11. nieobecność transformacji złośliwej PN do złośliwego guza osłonek nerwów obwodowych (MPNST), w PN o radiologicznych lub klinicznych cechach pobudzenia (tzw. atypowe PN) na podstawie biopsji i badania histopatologicznego;
12. brak zmian patologicznych w dokładnym badaniu okulistycznym sugerujących odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) lub centralną surowiczą retinopatię (ang. *central serous retinopathy*, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia oraz jaskrę (nie wlicza

się w to zaburzeń widzenia związanych z powikłaniami rozwoju typowych dla NF1 glejaków nerwów wzrokowych lub PN oczodołu);

13. upływanie co najmniej:

- 4 tygodni od ewentualnego leczenia farmakologicznego z powodu PN oraz ustąpienie wszystkich ostrych działań niepożądanych;
- upływanie co najmniej 6 tygodni od zastosowanej radioterapii;
- upływanie co najmniej 4 tygodni od zabiegu chirurgicznego;

14. brak przeciwwskazań do stosowania selumety nibu;

15. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Szczegółowy opis programu lekowego po ocenie MZ przedstawiono w załączniku 9.1. Kształt programu lekowego był konsultowany przy udziale ekspertów klinicznych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Koselugo® [24], selumety nib jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Wybrana populacja docelowa jest zatem zgodna z populacją określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania produktu Koselugo®.

2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

ICD10: Q85.0 – Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa (Choroba von Recklinghausena) [57]

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe aspekty rozważanego problemu zdrowotnego:

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [57]

Parametr	Wartość
Klasyfikacja jednostki chorobowej	Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa
Kod ICD-10	Q85.0
Synonimy	Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa ¹ Choroba von Recklinghausena Zespół von Recklinghausena

¹ W celu zachowania spójnego języka z ChPL produktu leczniczego Koselugo® [24], w dalszej części analizy będziemy używać wyłącznie nazwy neurofibromatoza niezłośliwa.

Obecnie używana klasyfikacja neurofibromatoz (ang. *neurofibromatosis*, NF) wyróżnia trzy postacie choroby, znacząco różniące się przebiegiem oraz podłożem molekularnym, jednak z nakładającymi się na siebie, wspólnymi objawami klinicznymi [104, 60]. Są to schwannomatoza, neurofibromatoza typu 2 (NF2), oraz najczęstsza postać – neurofibromatoza typu 1 (NF1) [104, 60].

NF1 jest rzadką, złożoną, trwającą całe życie i nieuleczalną chorobą genetyczną, której wiele objawów pojawia się we wczesnym dzieciństwie i trwa w wieku dorosłym [60, 8]. Częstość występowania NF1 szacowana jest obecnie na 1:2,5-3 tys. żywych urodzeń (chorobowość 1-5/10 tys. ludności) [60]. NF1 jest spowodowana mutacjami w genie supresorowym guza NF1, który koduje neurofibrominę – ważne białko regulatorowe szlaku sygnałowego RAS/MAP-Kinazowego [60, 23, 73, 113, 115]. Około 50% przypadków NF1 jest dziedzicznych,

podczas gdy pozostałe 50% powstaje w wyniku spontanicznych mutacji [65]. Choroba nie wykazuje związku z płcią ani pochodzeniem etnicznym [54].

NF1 cechuje występowanie licznych objawów klinicznych, od łagodnych do ciężkich. Jedną z cięższych manifestacji jest nerwiakowłókniak splotowaty (ang. *plexiform neurofibromas*, PN), który wiąże się ze znacznym obciążeniem chorobowym dla pacjentów. PN to niezłośliwe guzy osłonek nerwów obwodowych, które mogą występować w dowolnym miejscu ciała i powodują znaczne dolegliwości, często ze względu na ich rozmiar i inwazyjność [49]. Nowotwory te klasyfikuje się na podstawie typu wzrostu na 3 kategorie (powierzchnowe, przemieszczające się i inwazyjne) [60]. PN są jednym z najczęstszych guzów łagodnych i występują u około 20% do 50% pacjentów [8].

Pacjenci z NF1 PN wykazują szereg objawów i problemów związanych z NF1 (w tym trudności w nauce i skrócenie czasu życia), doświadczają również dodatkowych dolegliwości, w tym zniekształceń, bólu i niepełnosprawności fizycznej, związanych z PN [10, 98, 22]. Gdy pojawią się dolegliwości związane z PN, jest niezwykle mało prawdopodobne, że ustąpią one samoistnie, a zatem mają wpływ na całe życie [49, 6, 59]. NF1 PN i związane z nią dolegliwości, obciążenia i znaczne niezaspokojone potrzeby są przedmiotem niniejszej analizy.

2.3. Etiologia i patogeneza

NF1 jest rzadką chorobą genetyczną o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Około połowa przypadków NF1 to przypadki rodzinne, z penetracją wynoszącą 100%, co oznacza, że każdy chory ujawni objawy choroby choć w różnym wieku. Pozostałe przypadki zachorowań są wynikiem mutacji *de novo*.

Bezpośrednią przyczyną choroby jest obecność patogennych mutacji w genie NF1, znajdującym się na chromosomie 17 (17q11.2), które prowadzą do zahamowania syntezy lub utraty funkcji białka neurofibrominy [2]. Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 1500 mutacji w genie NF1 związanych z patogenezą neurofibromatozy typu I [2]. W większości są to mutacje prowadzące do utraty funkcji - ponad 80% opisanych mutacji germinalnych (mutacje punktowe typu nonsense, mutacje zaburzające składanie mRNA, małe delecje i insercje; rozległe delecje) w genie NF1 powoduje powstanie skróconego, niefunkcjonalnego białka lub jego brak. Rzadziej są opisywane mutacje typu missens, które powodują zmianę struktury i/lub aktywności neurofibrominy ze względu na umiejscowienie w domenach kluczowych dla aktywności katalitycznej białka [2].

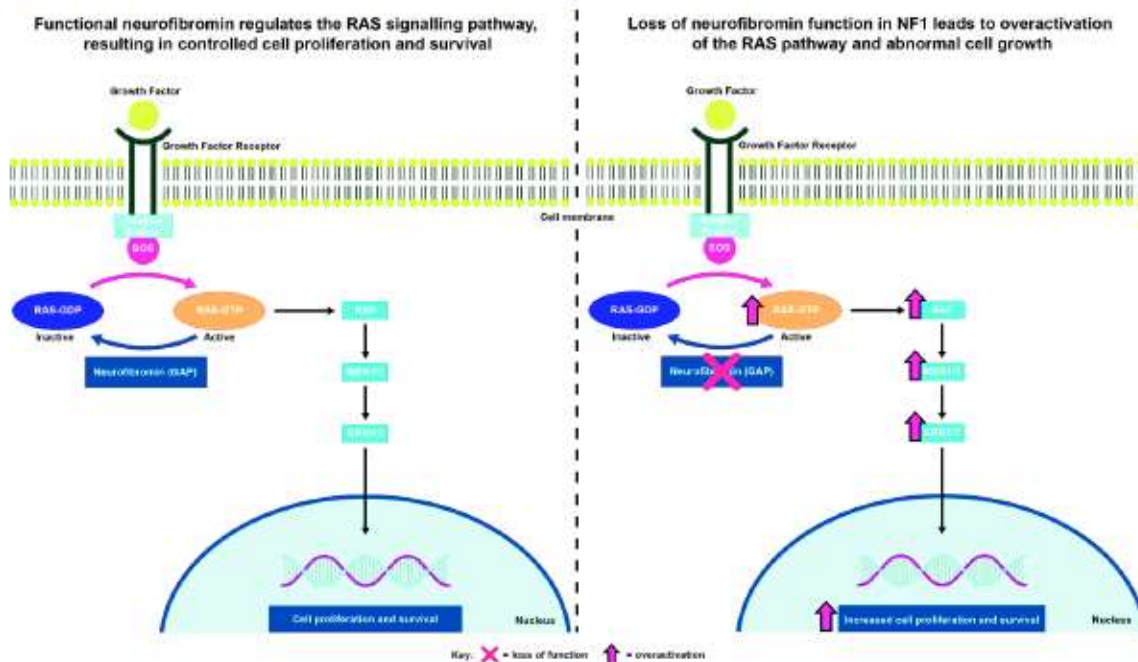
Neurofibromina to ważne białko regulatorowe szlaku sygnałowego RAS/MAP- Kinazowego. Szlak ten kontroluje procesy wzrostu, takie jak proliferacja i przeżycie komórek. Neurofibromina jest niezbędna do utrzymania prawidłowego poziomu aktywacji RAS, który jest wymagany do utrzymania odpowiedniego poziomu proliferacji i przeżycia komórek w organizmie (rysunek 1, lewy panel) [48, 3].

W chorobie NF1 gen NF1 jest zmutowany, a funkcja neurofibrominy jest utracona, co skutkuje nadmierną aktywacją RAS (rysunek 1, prawy panel) [122]. Skutkuje to nieprawidłowym zwiększeniem proliferacji komórek i zmniejszeniem ich śmierci, w wyniku czego dochodzi do zmian na poziomie komórkowym, które prowadzą do wystąpienia objawów klinicznych specyficznych dla NF1.

Mutacja w obrębie genu NF1 i zaburzenie szlaku sygnałowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem:

- Zaburzeń kontroli podziałów komórkowych i nowotworzenia, czego wyrazem są bardzo często i licznie występujące u chorych nowotwory łagodne (wiele rodzajów nerwiakowłókniaków) [60].
- Określonych zaburzeń rozwoju i dojrzewania komórek układu nerwowego, klinicznie objawiających się zaburzeniami skupienia uwagi oraz rozwoju intelektualnego, zaburzeniami rozwoju mowy, trudnościami szkolnymi, nadrucholiwością oraz częstym występowaniem zaburzeń ze spektrum autyzmu [60].
- Zaburzeń tkanki łącznej, z dysplazją kostną o szerokiej manifestacji klinicznej, zaburzeniami aparatu więzadłowego z nadmiernymi i uogólnionymi przeprostami w stawach i niestabilnością postawy, wadami naczyń obwodowych (tętniaki, choroba *moyamoya*) oraz nieistotnymi klinicznie wadami zastawek serca [60].

Rysunek 1. Neurofibromina i szlak RAS/RAF/MEK/ERK (na podstawie Yap i wsp. 2014., źródło [122])



SOS, RAS, RAF, MEK oraz ERK SOS, RAS, RAF, MEK i ERK to białka biorące udział w transdukcji sygnału czynników wzrostu do jądra.

2.4. Rozpoznawanie i obraz kliniczny

Rozpoznawanie

Zgodnie z Wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) z 2019 roku [60] do rozpoznania NF1 nie jest konieczne wykonanie diagnostyki molekularnej. Warunkiem rozpoznania NF1 jest spełnienie przynajmniej 2 z 7 klinicznych kryteriów *National Institutes of Health* (NIH-CC-88). Obejmują one [60]:

- Co najmniej:
 - 5 plam koloru kawy z mlekiem („*café-au-lait*”) o średnicy ≥ 5 mm przed okresem dojrzewania lub
 - 6 plam o średnicy ≥ 15 mm w późniejszym okresie,
- Dwa lub więcej nerwiakowłókniaków skórnych lub jeden PN,
- Piegowate nakrapianie lub przebarwienia w nieodsłoniętych okolicach ciała (okolice pach i pachwin, podbrzusze, okolice pod piersiami kobiet i inne),
- Glejak nerwu wzrokowego,
- Dwa lub więcej tęczówkowe guzki Lischa,
- Objawy dysplazji kostnej w okresie noworodkowo-niemowlęcym:
 - dysplazja skrzydeł większych kości klinowej,
 - wrodzona dysplazja kości piszczelowej, często powikłana niegojącymi się złamaniami z tworzeniem stawów rzekomych,
- Krewny I^o spełniający powyższe kryteria.

Powyższe kryteria diagnostyczne są wysoce czułe i swoiste u dorosłych chorych na NF1. Czułość jest mniejsza u dzieci, szczególnie do 8. roku życia, ponieważ część objawów manifestuje się dopiero w starszym wieku [104].

Kryteria NIH-CC-88 zostały zweryfikowane i poprawione przez międzynarodowy panel konsensusu ekspertów w dziedzinie neurofibromatozy (I-NF-DC, ang. *International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic*

Criteria), a zaktualizowane kryteria zostały opublikowane w 2021 roku (Tabela 2) [71]. Częścią przesłanek do rewizji kryteriów diagnostycznych NIH była kliniczna dostępność badań genetycznych NF1 o wysokim wskaźniku wykrywalności, które obecnie są włączone jako część formalnych kryteriów rozpoznania NF1. Kryteria diagnostyczne są spełnione u osoby, która nie ma rodzica zdiagnozowanego z NF1, jeśli obecne są dwa lub więcej z kryteriów; dziecko rodzica spełniającego kryteria diagnostyczne zasługuje na rozpoznanie NF1, jeśli obecne jest jedno lub więcej z kryteriów [71].

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne NF1 (według I-NF-DC) [71]

Kategoria	Kryteria diagnostyczne NF1 (według I-NF-DC)
Prezentacja kliniczna	Co najmniej 6 plam koloru kawy z mlekiem („café-au-lait”) o średnicy ≥ 5 mm przed okresem dojrzewania lub ≥ 15 mm w późniejszym okresie ¹
	Piegi w okolicy pachowej lub pachwinowej ¹
	Dwa lub więcej nerwiakowłókniaków skórnych lub jeden PN
	Glejak nerwu wzrokowego
	Dwa lub więcej tęczówkowe guzki Lischa (rozpoznane w badaniu w lampie szczelinowej) lub dwie lub więcej nieprawidłowości naczyńówki (zdefiniowane jako jasne, plamiste guzki zobrazowane za pomocą OCT/NIR)
Cechy genetyczne	Charakterystyczna zmiana kostna (taka jak dysplazja kręgów szczytowych, ² przednie wygięcie kości piszczelowej lub pseudoartroza kości długiej)
	Heterozygotyczny patogenny wariant NF1 z frakcją alleli wariantu wynoszącą 50% w pozornie normalnej tkance, takiej jak białe krwinki

¹ Jeśli obecne są tylko plamy café-au-lait i piegi, diagnoza jest najprawdopodobniej NF1, ale wyjątkowo osoba może mieć inną diagnozę, taką jak zespół Legiusa. Co najmniej jeden z dwóch objawów pigmentacyjnych (plamy „café-au-lait” lub piegi) powinien być obustronny. ² Dysplazja skrzydła fenoidalnego nie jest odrębnym kryterium w przypadku ipsilateralnego nerwiaka spłotowatego oczodołu.

Podczas gdy plamy „café-au-lait” pojawiają się przy urodzeniu, wiele innych cech NF1 pojawia się w późniejszym okresie życia (Tabela 3) i może opóźnić lub utrudnić rozpoznanie NF1, zwłaszcza u młodszych dzieci [60, 42]. Istnieje wiele schorzeń, które mogą być mylone z NF1, dlatego diagnoza powinna być postawiona przez klinicystę posiadającego doświadczenie diagnostyczne w NF1 [42]. W diagnostyce różnicowej NF1, w zależności od rodzaju obrazu klinicznego danego Pacjenta, należy uwzględnić m.in. inne formy neurofibromatozy (np. Schwannomatosis), schorzenia z plamami „café-au-lait” (np. zespół McCune-Albrighta), schorzenia wynikające ze zmian w aktywacji RAS (np. zespół Noonan) lub schorzenia powodujące guzy (np. fibromatosis). Większość pacjentów z NF1 (80-85%) jest diagnozowana do szóstego roku życia [19], a do ósmego roku życia prawie wszyscy pacjenci z NF1 [30].

Dominujące w diagnostyce oraz opiece, w badaniach przesiewowych, ocenie dynamiki, ale także w diagnostyce różnicowej NF1, są techniki obrazowania [60].

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) jest podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce nerwiakowłókniaków spłotowatych [60]. Widoczne PN mogą być rozpoznane w momencie ich pojawienia się, jednak uważa się, że u 20% pacjentów z NF1 PN nie są widoczne poza obrazowaniem (określane jako wewnętrzne PN) [42, 44, 85]. Pacjenci z NF1, u których wystąpią nowe objawy neurologiczne, takie jak ogniskowe osłabienie kończyn lub zmiany czuciowe, powinni poddać się badaniu rezonansem magnetycznym w celu oceny, czy PN są obecne. PN, które są wewnętrzne, a więc nie wystają z ciała, mogą mieć nakładające się na siebie objawy skórne, takie jak przebarwienia, które pomagają w rozpoznaniu [78].

Ponieważ najbardziej gwałtowny wzrost PN obserwowano u małych dzieci, a liczba i ciężkość chorób związanych z PN jest skorelowana ze wzrostem objętości [50], ważne jest wczesne rozpoznanie pacjentów z NF1 PN. Wczesne rozpoznanie oznacza, że pacjent może otrzymać jak najszybciej odpowiednie leczenie objawowe, a gdy tylko będzie dostępne, leczenie modyfikujące chorobę [50].

Obraz kliniczny

Mutacja w obrębie genu NF1 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń ze strony wielu narządów i układów [104]. Charakterystyczne dla tej grupy chorych są anomalie w obrębie skóry i tkanki podskórnej, ośrodkowego układu nerwowego, w obrębie układu ruchu, zaburzenia endokrynologiczne, okulistyczne, sercowo-naczyniowe, w obrębie układu pokarmowego, a także zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym mięsaki tkanek miękkich [104]. Charakterystykę kliniczną podstawowych problemów zdrowotnych pacjentów z NF1 przedstawiono w Tabeli 3 [60]. Ilustrację niektórych z najczęstszych objawów klinicznych NF1 przedstawiono na Rysunek 2 [6,78].

Tabela 3. Objawy kliniczne w NF1 i częstość ich występowania (na podst. Karwacki i wsp. 2019, źródło [60])

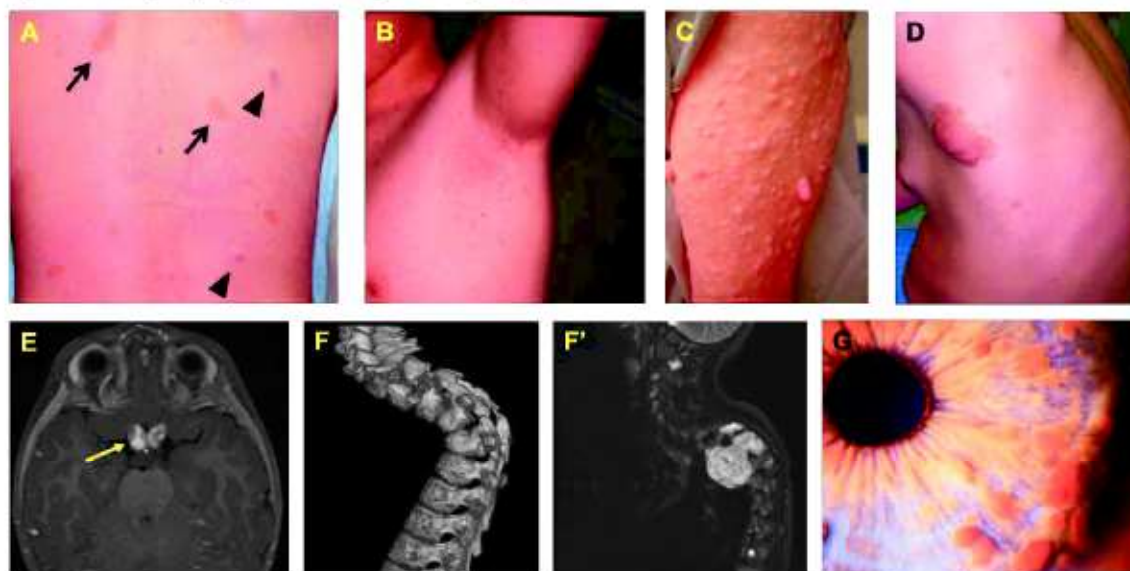
Grupa objawów	Częstość występowania	Najczęstszy wiek klinicznego ujawnienia
Objawy skórne		
Plamy koloru kawy z mlekiem	>99% pacjentów	Od urodzenia (liczba narastająca stale lub rzutami)
Charakterystyczne nerwiakowłókniki (NFM) skórne i podskórne	>98% chorych	6.-13 r.ż.
Pięgowate nakrapianie okolic pach i pachwin (objaw Crowe'a)	ok. 70% pacjentów	Najczęściej od okresu dojrzewania
Znamie białe (Nevus anemicus)	Bardzo rzadko	Wczesne dzieciństwo
Ziarniniak żółtawy młodzieńczy (JXG)	Bardzo rzadko	Wczesne dzieciństwo
Nowotwory łagodne i złośliwe		
Guzy obwodowego układu nerwowego		
<u>Nerwiakowłókniki spłotowate (PN)</u>	Objawowe u ok. 35% chorych, niejawne u ok. 50%	2 szczyty ujawniania: 1) „wrodzone” (b. rzadko występujące; ujawniane w okresie niemowlęcym); 2) Najczęściej rozpoznawane od okresu szkolnego
Złośliwe guzy otoczkowe nerwów obwodowych (MPNST)	Średnio występują u 1,5% populacji chorych	Ryzyko rozwoju podczas całego życia pacjenta wynosi 6-8% (10%)
Przykręgosłupowe nerwiakowłókniki korzeni rdzeniowych (objaw choinki bożonarodzeniowej)	Rzadko	W wieku ujawniania się NFM
Guzy ośrodkowego układu nerwowego		
Glejaki drogi wzrokowej	15-20% dzieci do 7. r.ż.	Wczesne dzieciństwo (<i>de novo</i> nie pojawiają się praktycznie u dorosłych, a kazuistycznie – powyżej 10 r.ż.)
Najczęściej astrocytoma (glioblastoma) stopnia złośliwości I/II WHO	2-3% pacjentów (5-krotnie większe ryzyko niż populacyjne)	Podczas całego ich życia
Nowotwory złośliwe spoza układu nerwowego		
Mięsaki tkanek miękkich, zwłaszcza mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy	1,4-6% chorych (większe u młodszych pacjentów)	Dzieciństwo i wiek młodzieńczy

Grupa objawów	Częstość występowania	Najczęstszy wiek klinicznego ujawnienia
Białaczki, zwłaszcza wczesnodziecięca białaczka nieлимfocytowa oraz młodzieńcza ostra białaczka mielomonocytoza; zespoły mielodysplastyczne	<1,0%	Dzieciństwo i wiek młodzieńczy
Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – GIST	24-25%	Dorosłość
Rakowiak dwunastnicy	1,5%	Dorosłość
Guz chromochłonny	0,1-5,7%	Dorosłość
Rak piersi u kobiet	5-krotnie większe ryzyko niż populacyjne i w młodszym wieku	Dorosłość
Zaburzenia układu kostno-stawowego		
Zaburzenia aparatu więzadłowego (przeploty w stawach)	Większość chorych	Od okresu niemowlęcego (ustępująca z wiekiem)
Wrodzona dysplazja skrzydeł większych kości klinowej z powikłaniami oczodołowymi		Zmiany wrodzone, najczęściej jednostronne
Najczęściej jednostronna dysplazja kości piszczelowej powikłana złamaniami patologicznymi z tworzeniem stawów rzekomych		Zmiany wrodzone, najczęściej jednostronne
Zaburzenia budowy klatki piersiowej i żeber / Dystroficzna kifoskolioza kręgosłupa / Zaburzenia wzrostu różnych kości wynikające z ucisku PN (w tym kręgow)	Większość chorych (ale bardzo zróżnicowane kliniczne nasilenie zmian)	Ujawniające się z wiekiem; stają się dominującym problemem w okresie szkolnym/ dojrzewania
Osteopenia i osteoporoza (o niejasnej przyczynie)	Często	W każdym wieku
Pojedyncze włókniaki niekostniejące	Rzadko	W każdym wieku
Zaburzenia naczyniowe (dysplazja włóknisto-mięśniowa naczyń krwionośnych)		
Najczęściej: zwężenie naczyń nerkowych (z nerkopochodnym nadciśnieniem tętniczym)	1,5%	Najczęściej w wieku dorosłym, rzadko dzieci
Rzadko: tętniaki dużych naczyń (zwłaszcza aorty), tętniaki naczyń mózgowych (bardzo rzadko wieńcowych)	Rzadko	Najczęściej w wieku dorosłym, rzadko dzieci
Wady naczyniowe koła tętniczego mózgu (choroba Moya-Moya)	Bardzo rzadko	Najczęściej w wieku dorosłym, rzadko dzieci
Najczęściej nieistotne klinicznie wady serca (zastawki t. płucnej)	Często	Bez znaczenia
Zaburzenia neurologiczne i odchylenia w badaniach neuroobrazowych		
Zwężenie wodociągu z wodogłowie	1,5%	Wczesne dzieciństwo
Zależne od guza objawy neuropatyczne		W każdym wieku
Padaczka (ale najczęściej jako powikłanie rozwoju guza lub zmian naczyniowych)	5-8% chorych	W każdym wieku, jednak dominują dzieci

Grupa objawów	Częstość występowania	Najczęstszy wiek klinicznego ujawnienia
Bóle głowy o niezidentyfikowanej przyczynie oraz migreny	Często	Najczęściej od okresu szkolnego z narastaniem w dorosłości
Zaburzenia snu		W każdym wieku
Zaburzenia rozwoju funkcji psychospołecznych		
Nadpobudliwość psychoruchowa, opóźnienie i zaburzenia rozwoju mowy, zaburzenia skupienia uwagi, zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej i pamięci, zwłaszcza krótkotrwałej	Bardzo często	Od okresu przedszkolnego do dorosłości (najczęściej w okresie niemowlęcym/ przedszkolnym obserwuje się prawidłowy rozwój ruchowy, ale opóźnienie rozwoju mowy)
Choroby spektrum autyzmu	Ok. 30%	Od okresu przedszkolnego do dorosłości (najczęściej w okresie niemowlęcym/ przedszkolnym obserwuje się prawidłowy rozwój ruchowy, ale opóźnienie rozwoju mowy)
Trudności szkolne	50-80% chorych	Od okresu przedszkolnego do dorosłości (najczęściej w okresie niemowlęcym/ przedszkolnym obserwuje się prawidłowy rozwój ruchowy, ale opóźnienie rozwoju mowy)
Niepełnosprawność intelektualna stopnia lekkiego	Od 7% do 30% pacjentów	Od okresu przedszkolnego do dorosłości (najczęściej w okresie niemowlęcym/ przedszkolnym obserwuje się prawidłowy rozwój ruchowy, ale opóźnienie rozwoju mowy)
Wady ciała modelowatego	Rzadko	Od urodzenia
Zmiany (UBO/FASI)	>50%	Najczęściej od 3. r.ż.
Zaburzenia rozwoju fizycznego i endokrynologiczne		
Makrocefalia	40-50% chorych	Dzieciństwo
Niedobór wzrostu (najczęściej hormononiezależny)	30% chorych	Dzieciństwo/okres pokwitania
Zaburzenia funkcji przysadki (najczęściej w przebiegu glejaka skrzyżowania n. wzrokowych)	B. rzadko (30% – przyspieszone dojrzewanie)	Dzieciństwo
Przyspieszone (ok. 3%) lub opóźnione dojrzewanie płciowe (zwłaszcza dziewczęta) oraz przyspieszona menopauza	Rzadko	Okres szkolny/dorosłość
Zaburzenia narządu wzroku		
Guzki Lüscha	90-95% osób chorych	Od wieku szkolnego
Hamartomy naczyń i naczyń rozplamowe guzy siatkówki	Rzadko	Od wieku szkolnego

Grupa objawów	Częstość występowania	Najczęstszy wiek klinicznego ujawnienia
Jaskra (wikłająca guzy oczodołu i siatkówki lub zależna od neowaskularyzacji)	Bardzo rzadko	Najczęściej w dorosłości
Nakrapianie naczyńiówki (choroidal freckling)	Nieznana	W każdym wieku
Nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc	Nieznana	W dojrzałym wieku

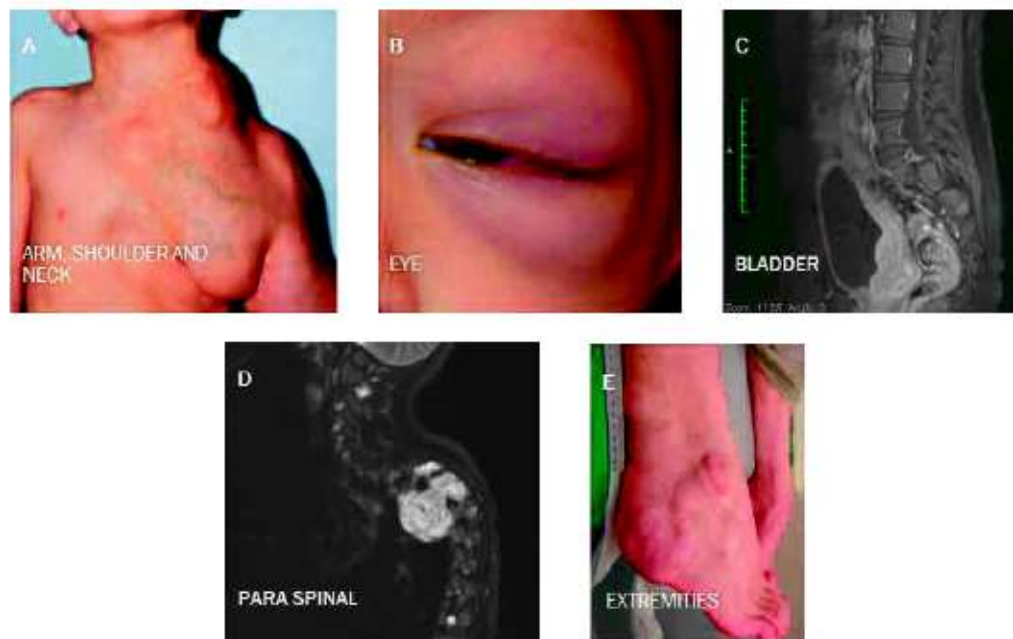
Rysunek 2. Przykłady objawów klinicznych w NF1 [6,78]



A) Plamy „café-au-lait” (strzałki) i nerwiaki skórne (trójkąty). B) Piegowatość pachowa. C) Nerwiakowłókniak skóry na ramieniu dorosłego pacjenta. D) Widoczny PN. E) MR głowy ukazujący guz drogi wzrokowej (strzałka). F) i F') pokazują różne obrazy kręgosłupa tego samego pacjenta. F) Tomografia komputerowa kręgosłupa ukazująca skoliozę. F') Rezonans magnetyczny kręgosłupa ukazujący okołokręgosłupowy PN (kolor biały) w sąsiedztwie krzyżownicy w kręgosłupie. G) Guzki Lischa widoczne jako miedziane plamy w tęczówce (dorosły pacjent).

Mutacja w obrębie genu NF1 związana jest ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę nowotworową [104]. PN są jednym z najczęstszych guzów łagodnych i występują u około 20% do 50% pacjentów [85, 18, 76, 64, 46]. U 30%-35% pacjentów z NF1 występują objawowe PN, a 20%-50% ma niejawne PN, które można zidentyfikować tylko dzięki badaniom obrazowym [42, 44, 85]. PN mogą obejmować wiele regionów ciała, a najczęściej występują w okolicach przywodzicieli (31%), głowy i szyi (31%) oraz kończyn (25%) (Rysunek 3) [18, 109]. PN mogą osiągać wyjątkowo duże rozmiary, u pacjentów pediatrycznych odnotowano guzy o objętości ponad 4 litrów [49].

Rysunek 3. Zdjęcia przedstawiające różne wielkości, kształty i lokalizacje PN [6, 78, 29, 12, 106]



A) Duży PN wypełniający ramię, bark, klatkę piersiową i bok szyi [6] B) PN w okolicy oka [78] C) PN blokujący pęcherz moczowy [29] D) Okołokręgowy PN [12] E) PN zlokalizowany w stopie [106]

PN rośnie szybko u dzieci <18 lat, a wzrost objętości sięga $\geq 20\%$ rocznie [5, 31]. Najszybszy wzrost PN stwierdza się u pacjentów w wieku 3-5 lat, z medianą wzrostu 35% rocznie obserwowaną w tej grupie wiekowej [49]. W wieku dorosłym tempo wzrostu PN ma tendencję do zmniejszania się i osiągnięcia plateau, a wzrost objętości PN o $\geq 20\%$ rocznie rzadko obserwuje się u pacjentów w wieku ≥ 18 lat [5, 31]. Wzrost ten jest często nieprzewidywalny, a u pacjentów mogą występować okresy szybkiego wzrostu, po których następują okresy braku aktywności. W miarę wzrostu PN mogą pojawić się związane z nią dolegliwości, takie jak ból, oszpeccenie, dysfunkcja ruchowa, dysfunkcja wzroku, a w najcięższych przypadkach zagrażające życiu powikłania, takie jak upośledzenie oddychania [49]. PN rzadko zmniejszają się samoistnie przy braku skutecznego leczenia, a objawy związane z PN mają bardzo małe szanse na ustąpienie [59, 49, 5, 51].

Złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*, MPNST) często pojawiają się we wcześniej istniejących NP i chociaż MPNST występują rzadko w populacji ogólnej, ryzyko wystąpienia MPNST u pacjentów z NF1 w ciągu życia szacuje się na 8 do 15,8%. Częstość występowania MPNST oszacowano na 4,6% u pacjentów z NF1 w porównaniu z 0,001% w populacji ogólnej. Inne nowotwory związane z NF1 obejmują glejaki o niskim stopniu złośliwości, przy czym glejaki drogi wzrokowej występują u ~15% pacjentów z NF1, a także nowotwory złośliwe, takie jak glejaki o wysokim stopniu złośliwości, rak piersi, białaczka, guzy chromochłonne nadnerczy i nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego [8].

2.5. Przebieg choroby i rokowanie

Przebieg choroby u pacjenta jest różnorodny i nieprzewidywalny. Objawy kliniczne NF1 cechują się znaczną heterogennością, obserwowaną nawet u członków jednej rodziny dziedziczących tę samą mutację genową [104, 60, 27]. Niepewność dotycząca przebiegu choroby może być źródłem niepokoju zarówno dla pacjentów, jak i ich rodzin lub opiekunów [62, 68].

Ujawnianie się poszczególnych objawów choroby jest silnie związane z wiekiem pacjenta. Potwierdzenie klinicznego rozpoznania NF1 możliwe jest najczęściej w wieku szkolnym/młodzieńczym, podczas gdy niektóre, groźne dla chorego objawy mogą pojawić się już w we wczesnym dzieciństwie [60]. Bardzo powolny rozwój poszczególnych objawów i powikłań NF1, występowanie postaci allelicznych i mozaikowych z nakładaniem się

objawów, jak również występowanie ok. 80 odrębnych jednostek nozologicznych wchodzących w zakres diagnostyki różnicowej, jak również szeroki zakres potencjalnych powikłań choroby czasami maskujących pozostałe objawy schorzenia odsuwa rozpoznanie NF1 w czasie, a nawet może prowadzić do błędów diagnostycznych oraz zaniedbań albo nieprawidłowości w leczeniu [60].

Objawy NF1 dotyczą wielu układów narządowych, w związku z czym pacjenci wymagają wielodyscyplinarnej opieki ze strony wielu specjalistów medycznych. Niektóre z objawów występują częściej niż inne. Ponadto, przebieg choroby może zmieniać się w czasie, a u niektórych pacjentów może dojść do pogorszenia objawów [80].

Pacjenci z NF1 mogą mieć 1 lub wiele PN, które mogą dawać objawy kliniczne, takie jak ból, dysfunkcja neurologiczna i ruchowa, upośledzenie dróg oddechowych, zaburzenia widzenia lub zniekształcenie [49]. Te dolegliwości mogą mieć znaczny wpływ na HRQoL pacjentów i negatywnie wpływać na dobrostan emocjonalny, sen, aktywność fizyczną, funkcjonowanie społeczne i zdrowie psychiczne [66, 118]. Nasilenie objawów u pacjentów może wahać się od łagodnego, z wpływem na codzienne czynności od umiarkowanego do ciężkiego. Objawy lub wpływ obecności i wzrostu PN są zbiorczo określane jako objawy związane z PN i wykazano, że samoistne ustąpienie tych objawów po wystąpieniu jest niezwykle mało prawdopodobne. Obciążenie związane z PN ma zatem tendencję do zwiększania się w dzieciństwie, gdy PN rośnie, a obciążenie to przenosi się na dorosłość [49, 59, 5, 51].

NF1 wiąże się ze skróceniem średniej długości życia o 8 do 15 lat zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, głównie z powodu nowotworów złośliwych i przyczyn sercowo-naczyniowych [39, 44, 110, 8]. Badania populacyjne w Finlandii wykazały, że współczynnik ryzyka zgonu wśród osób z NF1 w porównaniu z populacją generalną wynosi 3,10 (95% CI 2,73; 3,53, $p < 0,001$) [8]. PN występują u około 20% do 50% pacjentów z NF1 [8]. Pacjenci z NF1 mają zwiększone życiowe ryzyko rozwoju niektórych form nowotworów, w tym złośliwych guzów osłonek nerwów obwodowych (MPNST), guzów mózgu, nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego, raka piersi i białaczki (Tabela 4) [54]. Śmiertelność z powodu nowotworów jest wyższa u pacjentów z NF1 niż w populacji ogólnej, a możliwości leczenia mogą być bardziej ograniczone [54, 37, 70, 79]. MPNST stanowią wiodącą przyczynę śmiertelności w NF1 [54, 32]. Opcje leczenia MPNST są niezwykle ograniczone, a pacjenci, u których rozwijają się MPNST, mają niskie wskaźniki przeżycia, z szacunkami wahającymi się od 5-letniego przeżycia na poziomie 21% (badanie brytyjskie; kohorta dorosłych) [37] do mediany 10-letniego przeżycia całkowitego na poziomie 45% (badanie koreańskie) [55].

Tabela 4. Ryzyko wystąpienia różnych nowotworów złośliwych u dzieci i dorosłych z NF1 [54]

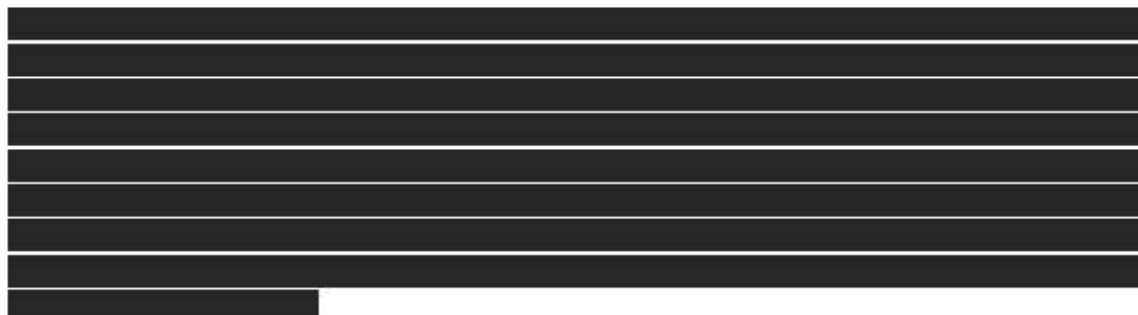
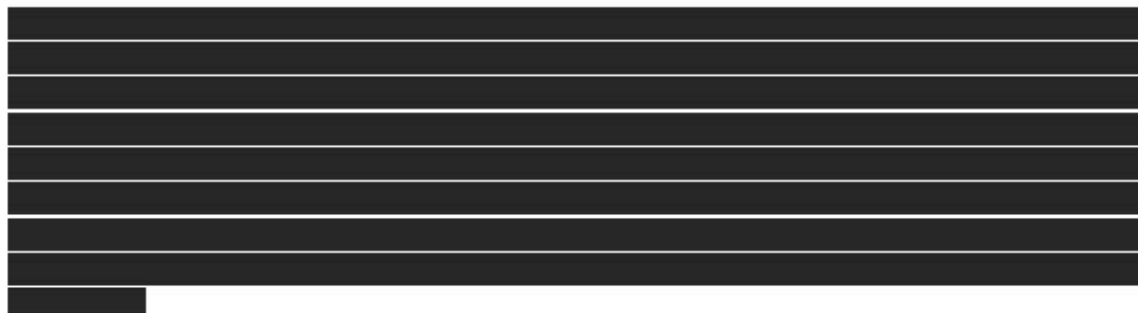
Nowotwór	Ryzyko w porównaniu do populacji ogólnej
Nowotwór mózgu	Ponad 5-krotne
MPNST	8-13%
GIST	4-25%
Rak piersi	Ok. 5-krotny wzrost
Białaczka	Ok. 7-krotny wzrost

2.6. Leczenie nerwiakowłókniaków splotowatych w neurofibrozie typu 1 w Polsce

W Polsce istnieją jedyne wytyczne z 2019 roku (*Karwacki 2019* [60]), opisujące sposób postępowania u pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN. Standard ten został stworzony w gronie ekspertów na podstawie dobrze ugruntowanej wiedzy dotyczącej choroby jako takiej, ale jednocześnie stanowi autorskie opracowanie zasad opieki koordynowanej.

Aktualne metody leczenia nerwiakowłókniaków spłotowatych w NF1 obejmują:

- uważną obserwację;
- interwencję chirurgiczną (choć, często niemożliwą ze względu na wielkość, lokalizację, zajęcie pęczków naczyniowo-nerwowych przez guz oraz ze względu na ryzyko powikłań neurologicznych i miejscowych, a także duże ryzyko wznowy);
- zabiegi obarczające (debulking) w przypadku guzów objawowych, nawet nieoperacyjnych;
- eksperymentalne terapie (leczenie celowane);
- poszukiwanie/wykluczenie cech transformacji złośliwej [60].



Szczegółowy opis rekomendacji i wytycznych klinicznych w analizowanej populacji pacjentów zamieszczono w rozdziale 2.9.

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.7.1. Dane epidemiologiczne

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia NF1

Neurofibromatoza typu 1 nazywana również nerwiakowłókniakowością typu 1 (NF1, dawniej zwana zespołem von Recklinghausena) jest rzadką chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie dominującą, przy czym ponad połowa to nowe spontaniczne mutacje. NF1 występuje z jednakową częstością u obu płci i u wszystkich ras [104, 20]. Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób [8]. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe od 18 do 34 na 100 000 osób [8, 67, 38, 77].

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości dotyczące chorobowości na NF1.

Tabela 5. Chorobowość na NF1 u dzieci i młodzieży

Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Chorobowość	17,6 na 100 000 osób (1 na 5 681)	Irlandia	<16 lat (n=425 250)	1997-2002	McKeever 2008 [77]
	22 na 100 000 osób (1 na 4 560)	Anglia	od urodzenia (ND)	2008	Evans 2010 [38]
	33,4 na 100 000 osób (1 na 2 996)	Niemcy	6 lat (n=152 819)	2000-2001	Lammert 2005 [67]

ND – brak danych (ang. *no data*)

Biorąc pod uwagę zakres 18 do 34 na 100 000 osób średnia częstość występowania NF1 w populacji dzieci i młodzieży wynosi 26 na 100 000 osób. Zapadalność na NF1 wynosi 1,2 na 100 000 osób [14].

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia NF1 PN

Nerwiakowłókniki splotowate (PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które występują u około 20% do 50% pacjentów z NF1 [8, 98, 28]. W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości dotyczące chorobowości na NF1 PN.

Tabela 6. Chorobowość na NF1 PN u dzieci i młodzieży

Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Chorobowość	9,3%	Irlandia	<16 lat (n=75)	1997–2002	McKeever 2008 [77]
	10,3%	Australia	<10 lat (ND)	2001–2004	Noble 2007 [90]
	22,9%	Australia	10–20 (ND)	2001–2004	Noble 2007 [90]
	18%*	Holandia	<18 lat (n=150)	1985–1995	Crossen 1998 [28]
	29,6%*	Stany Zjednoczone	<18 lat (n=520)	1997–2007	Prada 2012 [98]
	56,9%	Niemcy	1–17 lat (n=65)	2003–2009	Nguyen 2011[86]

ND – brak danych (ang. *no data*); * pacjenci z objawowym PN

Badanie Prada 2012 [98] ze względu na metodologię, liczebność próby, wiek populacji jest najbardziej wiarygodnym badaniem określającym częstość występowania NF1 PN na poziomie 29,6% (~30%). Zapadalność na NF1 PN wynosi 0,6 na 100 osobolat [28].

Dane epidemiologiczne dotyczące nieoperacyjnych NF1 PN

Zgodnie z zapisami proponowanego i zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia programu lekowego do leczenia selumetynibem kwalifikować się będą pacjenci z objawowym, nieoperacyjnym nerwiakowłóknikiem splotowatym (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znacznych powikłań z powodu lokalizacji lub bezpośredniego sąsiedztwa ważnych życiowo struktur anatomicznych, inwazyjności lub bogatego unaczynienia, powodującego określone ryzyko chirurgiczne zabiegu.

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości dotyczące nieoperacyjnych NF1 PN u dzieci i młodzieży.

Tabela 7. Nieoperacyjny NF1 PN u dzieci i młodzieży

Parametr	Wartość	Kraj	Wiek (n=liczba)	Rok zbierania danych	Źródło
Nieoperacyjny NF1 PN	37,7% (=1-62,3%)	Stany Zjednoczone	<18 lat (n=520)	1997–2007	Prada 2012 [98]
	43% (=29/68)	Stany Zjednoczone	0 do >25 lat życia (n=68)	ND	Waggoner 2000 [114]
	45% (1-55%)	Australia	<10 lat (ND)	2001–2004	Noble 2007 [90]

ND – brak danych (ang. *no data*)

Badanie Prada 2012 [98] ze względu na metodologię, liczebność próby, wiek populacji jest najbardziej wiarygodnym badaniem określającym częstość występowania nieoperacyjnych NF1 PN na poziomie 37,7%.

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

Zarówno w polskiej jak i międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 rozpoznaniem dla nerwiakowłókniakowości typu 1 jest kod Q85.0 *Nerwiakowłókniakowość (niezłśliwa), Choroba von Recklinghausena*.

Według informacji przedstawionych w raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności dla leku Koselugo[®] liczba pacjentów z rozpoznaniem Q85.0 – *Nerwiakowłókniakowość niezłśliwa* w wieku od 3 do 18 lat włącznie oszacowana na podstawie danych NFZ wynosi 2 219 chorych [8]. Odsetek pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1) wśród pacjentów z neurofibromatozą niezłśliwą wynosi 96% [69], stąd szacowana liczba pacjentów pediatrycznych z NF1 wynosi 2 130 chorych (=2 219 x 96%).

Szczegółowe dane epidemiologiczne zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy BIA – arkusz „Epidemiologia” [75].

2.7.2. Wielkość populacji docelowej

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o ChPL produktu leczniczego Koselugo[®] [24]);
- docelowej, wskazanej we wniosku,
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 8. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Liczba pacjentów
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	241 (165-251)
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	████████
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	████████
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0

*liczebność populacji uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji

Szczegółowe dane dotyczące kalkulacji zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet [75].

2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

2.8.1. Jakość życia, obciążenie chorobą oraz niezaspokojone potrzeby zdrowotne

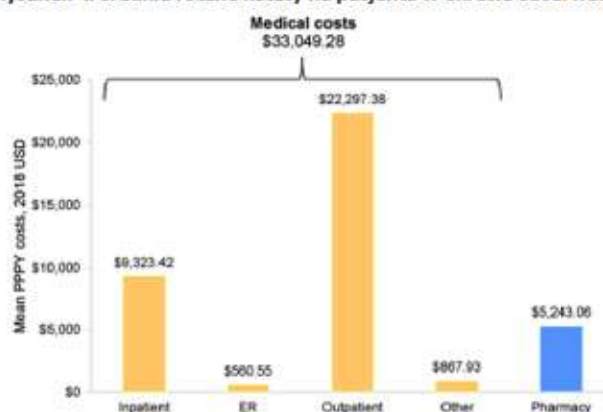
Globalna częstość występowania NF1 wynosi od 1 na 3000 do 1 na 6000 osób [43, 118]. U około 20-50% z nich występuje rodzaj guza znany jako nerwiakowłókniak splotowaty (PN) [119]. Jedna trzecia dzieci i młodzieży z NF1 PN doświadcza zgłaszanych przez rodziców trudności społeczno-emocjonalnych, takich jak lęk, depresja, wycofanie społeczne oraz gorszą jakość życia [43, 118]. NF1 PN może wpływać na każdy aspekt życia pacjenta, w tym na jego edukację, aktywność społeczną, poszukiwanie pracy, założenie rodziny i długoterminowe cele życiowe. Środowisko szkolne może być szczególnie problematyczne dla dzieci z nerwiakowłókniakami splotowatymi, zarówno z perspektywy przyswajania nowych informacji, jak i umiejętności nawiązywania i utrzymywania przyjaźni [89].

Objawy NF1 PN są różne w zależności od lokalizacji guza. Powodują między innymi upośledzenie wzroku lub słuchu, niedrożność dróg oddechowych, trudności w mówieniu i połykaniu, dysfunkcję motoryczną, dysfunkcję jelit lub pęcherza moczowego oraz wiele innych. Symptomy te są związane z bezpośrednim wpływem guza na otaczające struktury, niekiedy mogą też bezpośrednio zagrażać życiu uciskając na nerwy rdzeniowe czy prowadząc do niedrożności dróg oddechowych [89, 43]. W retrospektywnym badaniu *Gross 2018* [49] najczęstszymi objawami związanymi z PN były ból oraz dysfunkcje motoryczne.

Upośledzenie czynności życiowych ma negatywny wpływ na jakość życia chorego. Ból u pacjentów z NF1 PN może być epizodyczny, przewlekły, zlokalizowany w miejscu guza lub rozproszony. Mechanizmy powodujące ból u pacjentów z nerwiakowłókniakami splotowatymi nie są dobrze poznane i mogą być neuropatyczne, trzewne, kostne lub zapalne [43].

W retrospektywnej analizie [119] w okresie od października 2014 roku do marca 2018 roku w Stanach Zjednoczonych analizowano koszty medyczne oraz zakupu leków ponoszone przez pacjenta z diagnozą NF1 PN. Łącznie włączono 301 pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił 11,7 (SD:4,6) lat, natomiast średni czas trwania obserwacji w badaniu wynosił 496 dni (SD: 275). W analizach wykorzystywania zasobów opieki zdrowotnej (ang. *healthcare resource use* – HCRU) w okresie obserwacji prawie wszyscy pacjenci (99,7%) odbyli wizyty ambulatoryjne, podczas gdy 81,1% pacjentów korzystało z aptek (ang. *pharmacy visits*), u 25,2% pacjentów odnotowano wizyty na ostrym dyżurze (ang. *emergency room visits*), natomiast 13% pacjentów było hospitalizowanych (ang. *inpatient visit*). Średnie medyczne roczne koszty na pacjenta (ang. *per patient per year* – PPPY) wyniosły 33,049 (SD: 75,908) USD, natomiast średnie roczne koszty zakupu leków – 5,243 USD. Największy udział w kosztach medycznych stanowiły koszty ambulatoryjne, które wyniosły 22,297 USD [119]. Poniżej przedstawiono dane w formie graficznej.

Rysunek 4. Średnie roczne koszty na pacjenta w okresie obserwacji u pacjentów pediatrycznych ze NF1 PN [119]



W analizie schematu leczenia 15 pacjentów (5%) przeszło operację. Prawie połowa pacjentów (44,2%) stosowała leki przeciwbólowe. Do najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych (15%) należały: kortykosteroidy (19,9%), niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (16%) oraz opioidy, środki opioidopodobne i kombinacje opioidów (16%). Pacjenci stosowali również selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) (6%), inne leki przeciwdepresyjne (3%) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (1,7). U pacjentów, u których guz przeszedł w transformację w nowotwór złośliwy (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*, MPNST) zastosowano chemioterapię (24%) oraz radioterapię (1,3%) [119].

Tabela 9. Wzorce leczenia w okresie obserwacji wśród pacjentów pediatrycznych z diagnozą NF1 PN [119]

Leczenie	Liczba pacjentów (%)
Chirurgiczne wycięcie PN	15 (5)
Leczenie bólu	133 (44,2)
Kortykosteroidy	60 (19,9)
Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	48 (16)
Opioidy, środki opioidopodobne i kombinacje opioidów	48 (16)
Leki przeciwdrgawkowe	44 (14,6)
selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)	18 (6)
Inne leki przeciwdepresyjne	9 (3)
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	5 (1,7)
Produkty do stosowania miejscowego	3 (1)
Środki zwiotczające mięśnie	2 (0,7)

Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i koszty komercyjne ubezpieczonych pacjentów pediatrycznych z NF1 PN są znaczne. Leczenie tej jednostki chorobowej opiera się głównie na leczeniu objawowym poprzez zastosowanie leków przeciwbólowych [119].

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) wskazanie dla produktu leczniczego Koselugo® „leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)” klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii „Wady wrodzone (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3, Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82.0,79, Z87.7-Z87.798)” [8]

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 49,2 nowych przypadków na 100 tys. ludności; chorobowość związana z wadami wrodzonymi wynosiła odpowiednio 463,9 na 100 tys. u obu płci.

Poniżej przedstawiono wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*) oraz utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), na 100 tys.

Tabela 10. Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY oraz utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL na 100 tys. [8]

Obciążenie chorobą	Współczynnik na 100 tys.	
Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY	Ogółem	217,4 (169,7–269,8)
	Kobiety	197,4 (154,2–250,5)
	Mężczyźni	238,6 (176,7–303,9)
	Ogółem	150,5 (105,8–199,3)

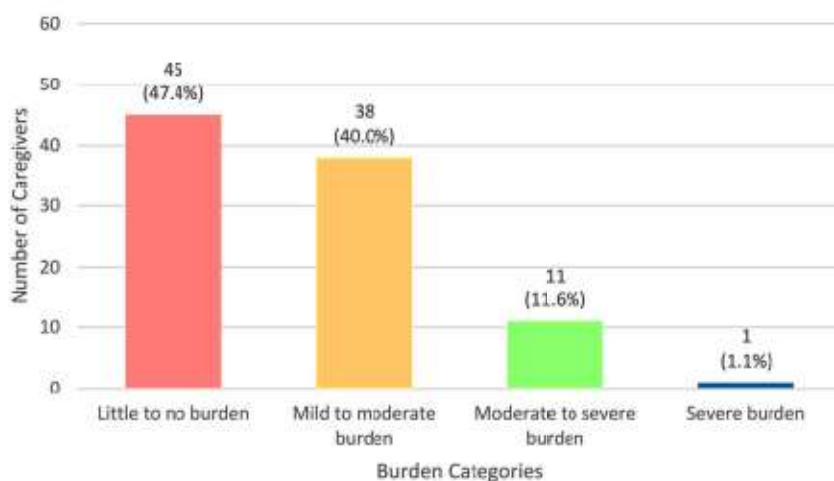
Obciążenie chorobą		Współczynnik na 100 tys.
Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL	Kobiety	133,9 (96,5–181,2)
	Mężczyźni	168,1 (111,2–230,4)

Jednakże powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania, odnoszą się również do ogółu populacji (dzieci i dorosłych) [8].

W badaniu *Yang 2022* [120] oceniono obciążenie oraz wydajność w pracy opiekunów dzieci i młodzieży z diagnozą NF1 PN. Opiekunowie zostali zrekrutowani do udziału w ankiecie online przeprowadzonej między grudniem 2020 roku a styczniem 2021 roku. W badaniu wzięło udział 95 opiekunów. Średnia ich wieku wynosiła 44 lata, a 88% było płci żeńskiej.

Obciążenie opiekuna zostało ocenione za pomocą *Zarit Burden Interview*, 22-punktowej ankiety zaprojektowanej do pomiaru postrzeganego poziomu obciążenia opiekuna w wyniku opieki nad pacjentem. Pytania obejmowały pięć kategorii: (1) obciążenie w związku, (2) samopoczucie, (3) życie społeczne i rodzinne, (4) finanse oraz (5) utrata kontroli nad własnym życiem. Odpowiedzi obejmują pięciopunktową skalę Likerta od "nigdy" (0) do "prawie zawsze" (4). Skala obejmuje zakres punktów od 0 do 88, przy czym, wyższe wartości wskazują na większe postrzegane obciążenie związane z opieką nad dzieckiem. Wyniki są interpretowane w następujący sposób: 0-21 - małe lub żadne obciążenie, 21-40 - łagodne do umiarkowanego obciążenie, 41-60 - umiarkowane do ciężkiego obciążenie i 61-88 - poważne obciążenie. Opiekunowie zgłosili średni wynik 23,0 (SD: 13,8). 40% pacjentów zgłosiło łagodne do umiarkowanego obciążenie (wynik 21-40), 11,6% - umiarkowane do ciężkiego obciążenie (wynik 41-60), oraz 1% - ciężkie obciążenie (wynik 61-88) [120]. Wyniki te przedstawiono poniżej w formie graficznej.

Rysunek 5. Obciążenie pacjenta na podstawie *Zarit Burden Interview* [120]



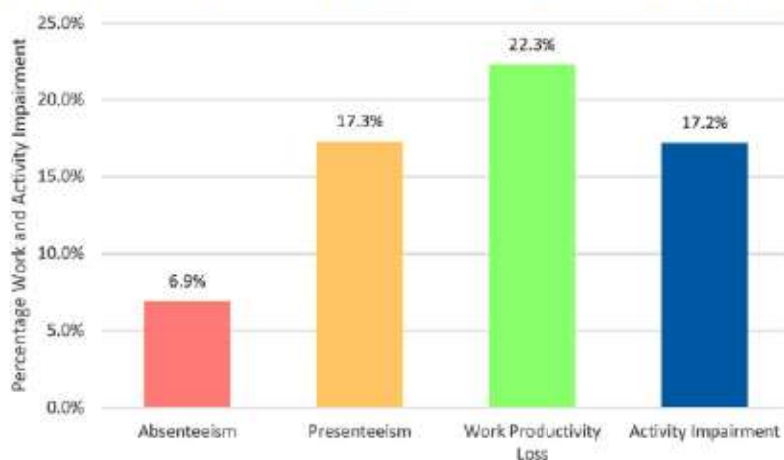
Utraconą produktywność z powodu opieki nad pacjentem pediatrycznym z diagnozą NF1 PN oceniano za pomocą kwestionariusza wydajności oraz upośledzenia aktywności (ang. *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire* - WPAI:CG).

W WPAI:CG ogólna utracona produktywność obejmuje ilość czasu straconego kosztem pracy z powodu opieki (tj. absencji) oraz zmniejszonej produktywności podczas pracy (tj. prezenteizm). Absencja jest obliczana jako liczba godzin pracy pominięta z powodu opieki podzielona przez sumę godzin straconych oraz przepracowanych. Prezenteizm oblicza się jako stopień, w jakim opieka wpłynęła na produktywność podczas pracy (mierzoną w skali od 0 do 10, przy czym 0 oznacza "brak efektu", a 10 wskazuje, że opieka "całkowicie uniemożliwiła opiekunowi pracę") podzielona przez 10. Utrata wydajności pracy jest definiowana jako ogólne upośledzenie pracy, tj.

absencję oraz prezenteizm. Oblicza się go jako absencję + [(1 – absencję) × prezenteizm]. Absencja, prezenteizm i ogólna utrata wydajności pracy zostały wyrażone jako procentowe straty produktywności, przy czym wyższe wartości wskazują na większy odsetek czasu straconego z pracy (tj. mniejszą produktywność). Utrata produktywności w regularnej aktywności została zdefiniowana jako stopień, w jakim opieka wpływa na produktywność podczas angażowania się w regularne codzienne czynności.

Absencja, prezenteizm i utratę wydajności pracy zostały ocenione tylko wśród 56 pacjentów, którzy byli zatrudnieni i pracowali w ciągu 7 dni przed udzieleniem odpowiedzi na ankietę. Upośledzenie aktywności oceniano wśród wszystkich opiekunów (N=95). Wśród opiekunów pracujących w ciągu ostatnich 7 dni (N = 56) opieka nad dzieckiem pochłonęła średnio 2,4 (SD:5,1) godzin pracy. W wyniku opieki nad dzieckiem z diagnozą NF1-PN zatrudnieni opiekunowie zgłosili średnio 6,9% (SD: 13,9) absencję w pracy, średni spadek o 17,3% (SD:21,9) efektywności w pracy (prezenteizm), przyczyniając się do średnio 22,3% (SD:25) wydajności w pracy (tj. niemożności pełnego uczestnictwa w pracy wraz z niezdolnością do bycia efektywnym w godzinach pracy) utraconej w ciągu ostatniego tygodnia. Wśród całej próby opiekunów (N = 95) średnio 17,2% (SD:22,5) regularnych codziennych czynności innych niż praca w pracy było utrudnionych przez zapewnienie opieki nad dzieckiem z NF1-PN (upośledzenie aktywności). Wyniki te przedstawiono poniżej w formie graficznej.

Rysunek 6. Wydajność pracy opiekuna i upośledzenie aktywności w oparciu o WPA:CG [120]



Celem badania Yang 2022 [121] była ocena obciążenia klinicznego pacjentów pediatrycznych z NF1 PN w USA. W badaniu wzięli udział pacjenci w wieku 8-18 lat, którzy byli nieleczeni lub leczeni przez mniej niż 1 miesiąc selumetynibem oraz opiekunowie pacjentów w wieku 2-7 lat. Łącznie w badaniu uczestniczyło 61 pacjentów oraz 82 opiekunów. Ogólną jakość życia oceniono za pomocą 23-punktowej skali PedsQL (ang. *Pediatric Quality of Life Inventory*). Wyniki tej skali wahają się od 0 do 100, przy czym wyższe wartości wskazują na lepszą jakość życia w danym obszarze. Dodatkowo jakość życia analizowano w skali EQ-5D-Y, EQ-VAS (ang. *Visual Analogue Scale Quality of Life*). Mobilność oraz funkcjonowanie kończyn oceniono w skali PROMIS. Ocenę bólu zmierzono w zmodyfikowanej skali NRS-11 (ang. *Numeric Pain Rating Scale*).

Większość pacjentów pediatrycznych miała postawioną diagnozę NF1 od ponad 5 lat (80,5%), a u 68,3% występowały nerwiakowłókniki splotowate (PN). Najczęściej zgłaszane objawy NF1 PN obejmowały ból (64,6%), zniekształcenie (32,9%) i zaburzenia motoryczne (28,0%). Około jedna trzecia pacjentów była leczona chirurgicznie (32,9%) oraz lekami przeciwbólowymi (31,7%). Poniżej przedstawiono ocenę jakości życia w skali PedsQL oraz EQ-5D-Y

Tabela 11. Ocena jakości życia pacjentów z diagnozą NF1 PN oraz opiekunów pacjentów z NF1 PN w skali PedsQL oraz EQ-5D-Y [121]

Ocena jakości życia		Raportowana przez dzieci i młodzież w wieku 8-18 lat	Raportowana przez opiekunów dzieci w wieku 2-7 lat
Skala PedsQL		N=61	N=82
Fizyczne funkcjonowanie	Średnia (SD)	63,7 (25,1)	65 (24,3)
	Mediana (zakres)	65,6 (0; 100)	68,8 (3,1; 100)
Emocjonalne	Średnia (SD)	56,1 (20,0)	54,9 (24,1)
	Mediana (zakres)	55 (10; 100)	50 (0; 100)
Funkcjonowanie w społeczeństwie	Średnia (SD)	60,7 (22,6)	60,5 (26,1)
	Mediana (zakres)	65 (0; 100)	62,5 (0; 100)
Funkcjonowanie w szkole	Średnia (SD)	50,3 (22,9)	54 (24,4)
	Mediana (zakres)	50 (5; 100)	55 (0; 100)
Łącznie	Średnia (SD)	58,5 (19,3)	59,1 (20,6)
	Mediana (zakres)	62 (15,2; 96,7)	60,9 (15,2; 100)
EQ-5D-Y		N=61	
Mobilność, n (%)	Brak problemów	47 (77,0)	
	Niewiele problemów	13 (21,3)	
	Wiele problemów	1 (1,6)	
Zadbanie o siebie, n (%)	Brak problemów	46 (75,4)	
	Niewiele problemów	13 (21,3)	
	Wiele problemów	2 (3,3)	
Wykonywanie codziennych czynności, n (%)	Brak problemów	32 (52,5)	Nie oceniono
	Niewiele problemów	26 (42,6)	
	Wiele problemów	3 (4,9)	
Ból lub dyskomfort, n (%)	Brak problemów	21 (34,4)	
	Niewiele problemów	29 (47,5)	
	Wiele problemów	11 (18)	
Uczucie zmartwienia, smutku, brak szczęścia, n (%)	Brak problemów	23 (37,7)	
	Niewiele problemów	31 (50,8)	
	Wiele problemów	7 (11,5)	
Skala EQ-VAS		N=61	
Średnia (SD)		77,6 (18)	Nie raportowano
Mediana (zakres)		82 (31; 100)	

Ocena jakości życia		Raportowana przez dzieci i młodzież w wieku 8-18 lat	Raportowa przez opiekunów dzieci w wieku 2-7 lat
Funkcjonowanie fizyczne (raportowane w ciągu ostatnich 7 dni) – skala PROMIS		N=26	N=20
W zakresie mobilności	Średnia (SD)	40,2 (8,6)	36 (5,5)
	Mediana (zakres)	39,5 (33; 46)	35 (33; 40,5)
W zakresie funkcjonowania kończyn górnych	Średnia (SD)	39,5 (13,5)	29,1 (7,8)
	Mediana (zakres)	39,5 (32; 49)	29 (25,5; 34)
Ocena bólu skala PII		N=61	N=82
Średnia (SD)		1,5 (1,8)	1,3 (1,8)
Mediana (zakres)		0 (0; 5,3)	0 (0; 6)
Zmodyfikowana skala oceny bólu NRS-11		N=61	
Średnia (SD)		2,7 (3,2)	
Mediana (zakres)		1 (0; 10)	
Brak bólu (0 pkt), n (%)		30 (49,2)	Nie raportowano
Łagodny ból (1-3 pkt), n (%)		8 (13,1)	
Umiarkowany ból (4-6 pkt), n (%)		12 (19,7)	
Ciężki ból (7-10 pkt), n (%)		11 (18)	

Średni łączny wynik, zgłaszany zarówno przez samego pacjenta jak i opiekuna w skali PedsQL był podobny i wynosił niecałe 60 punktów. Wynik ten świadczy o niskiej jakości życia pacjentów z NF1 PN.

Blisko dwie trzecie pacjentów pediatrycznych odczuwała ból lub dyskomfort (65,5%) i czuła się zaniepokojona, zmartwiona lub nieszczęśliwa (62,3%). Około połowa pacjentów pediatrycznych zgłosiła problemy z wykonywaniem codziennych czynności (47,5%). Około jedna czwarta pacjentów pediatrycznych zgłosiła problemy z poruszaniem się i opieką nad sobą.

Średni wynik na EQ-VAS (zakres: 0–100; najgorszy [0] do najlepszego [100] wyobraźnego zdrowia) wynosił 77,6 (SD:18,0).

Wśród 26 pacjentów pediatrycznych z samodzielnie zgłaszanymi trudnościami ruchowymi w ciągu ostatnich 7 dni, średnie wyniki wynosiły 40,2 (SD:8,6) dla mobilności oraz 39,5 (SD:13,5) dla funkcjonowania kończyn górnych. Wśród 20 opiekunów, którzy zgłosili, że ich pacjenci doświadczyli trudności w poruszaniu się, średnie wyniki wyniosły 36,0 (SD:5,6) dla mobilności oraz 29,1 (SD:7,8) dla funkcjonowania kończyn górnych. Wyniki w skali PROMIS, wskazują, iż pacjenci mieli znaczne trudności w poruszaniu się oraz ogólnych zdolnościach motorycznych.

Średni wynik w skali NRS-11 (numerycznej skali oceny bólu) wynosił 2,7 (SD:3,2) wśród wszystkich pacjentów w wieku 8-18 lat. Wśród 50,8% pacjentów, którzy zgłosili ból w ciągu ostatnich 7 dni, średni wynik wynosił 5,3 (SD:2,4). W tej grupie pacjentów 25,8% doświadczyło łagodnego bólu (wynik 1-3), 38,7% doświadczyło umiarkowanego bólu (wynik 4-6), a 35,5% doświadczyło silnego bólu (wynik 7-10).

W badaniu *Wolters 2015* [118] zarówno oceny opiekunów dzieci z diagnozą NF1 PN (73%), jak i ocena przez nastolatków (59%) wskazywały, iż ból zakłóca codzienne funkcjonowanie dziecka, mimo iż 33% z nich przyjmowało leki przeciwbólowe. Tak więc leczenie farmakologiczne nie wydaje się wystarczająco kontrolować

ich bólu. Odczuwanie przez pacjentów bólu wiąże się z wieloma czynnikami, w tym z większą liczbą problemów internalizujących, takich jak depresja, lęk i trudności socjalizacyjne oraz gorszą jakością życia.

Podsumowując, objawy NF1 PN są dotkliwie i dotyczą różnych obszarów m.in. upośledzenie wzroku, słuchu, czynności motorycznych. Leczenie nerwiakowłókniaków spłotowatych w większości przypadków jest jedynie objawowe i opiera się na stosowaniu leków przeciwbólowych. Pacjenci z NF1 PN doświadczają trudności społeczno-emocjonalnych, takich jak lęk, depresja, wycofanie społeczne oraz gorszą jakość życia. Również opiekunowie pacjentów z diagnozą NF1 PN odczuwają znaczne obciążenie, a także utraconą produktywność oraz zmniejszoną wydajność. Dodatkowo pacjenci z NF1 PN ponoszą znaczne koszty zarówno w medyczne jak i zakupu leków. Opracowanie i badanie interwencji terapeutycznych, które wykorzystują podejście multidyscyplinarne obejmujące interwencje psychologiczne powinny być priorytetem u pacjentów z diagnozą NF1 PN.

2.8.2. Kwestionariusze oceny jakości życia

Do oceny punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*) w NF1 PN służą następujące kwestionariusze oraz skale oceny [51, 8]:

- *Pediatric Quality of Life Inventory (PedSQL 4.0)*: wynik całkowity oraz cztery domeny dotyczące funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, społecznego i szkolnego (skala 0–100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem). Samoocena u pacjentów w wieku 8–18 r.ż., ocena jakości dokonywana przez rodziców dzieci w wieku 2–18 r.ż.
- *Natężenie bólu (11-point Numerical Rating Scale, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 oznacza najgorszy ból jaki można sobie wyobrazić lub wskaźnik Pain Interference Index, odzwierciedlający ocenę stopnia, w jakim ból ingerował w codzienną aktywność w ciągu ostatnich 7 dni, gdzie 0 oznacza wcale, a 6 całkowicie. Całkowity wynik jest średnią)*. Podgrupa pacjentów ≥ 8 r.ż., którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu. Samoocena u pacjentów w wieku 8–18 r.ż., ocena jakości dokonywana przez rodziców dzieci w wieku 5–18 r.ż.
- *Postrzeganie zmiany w związku z leczeniem (Global Impression of Change scale, skala 1–7, gdzie 1 oznacza bardzo duża poprawa, a 7 oznacza bardzo duże pogorszenie)*.
- *Ocena funkcji motorycznych (PROMIS Mobility and Upper Extremity scales; wyniki PROMIS mają średnią 50 i odchylenie standardowe 10, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą sprawność fizyczną)*. Podgrupa pacjentów z powikłaniami motorycznymi związanymi z PN. Samoocena u pacjentów w wieku 8–18 r.ż., ocena dokonywana przez rodziców dzieci w wieku 5–18 r.ż.
- *Ocena dróg oddechowych (test czynności płuc; PFT)*. Ocena w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu, u których występowały powikłania ze strony układu oddechowego.
- *Ocena jelit/pęcherza (kwestionariusz)*. Ocena w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu, u których występowały powikłania ze strony jelit/pęcherza moczowego.
- *Ocena okulistyczna (badanie ostrości widzenia, egzoftalmometria)*. Ocena w podgrupie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę selumetynibu, u których występowały powikłania związane ze wzrokiem.

2.9. Aktualne postępowanie medyczne

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o najbardziej aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano

i przeanalizowano strony internetowe poniższych organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie (2015-2023):

- PTOHD (Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej) [97];
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [53, 100, 52];
- AAP (*American Academy of Pediatrics*) [1]: Miller 2019 [78];
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [88, 101, 89];
- NCI (*National Cancer Institute*) [82, 83];
- NHS (*National Health Service*) [87];
- WHO (World Health Organization) [116];
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [81];
- EHA-ESMO (European Hematology Association / European Society for Medical Oncology) [35, 33].
- Wyszukiwanie wolnotekstowe w Google.

W ramach aktualizacji analizy problemu decyzyjnego, będącej odpowiedzią na pismo Ministerstwa Zdrowia OT.423.1.8.2023.2. AM dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Koselugo® (minimalne wymagania) [124] opis praktyki klinicznej uzupełniono o polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne, opublikowane po dacie pierwotnego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania niniejszej analizy.

Uwzględniono Zalecenia Polskiej grupy Mięsakowej pochodzące z 2022 r. [125] oraz rekomendacje panelu ekspertów klinicznych zajmujących się analizowanym problemem zdrowotnym: *Blank 2022* [126] i *Fisher 2022* [127], jak również wytyczne *ERN GENTURIS 2023* [128].

2.9.1. Praktyka kliniczna w Polsce: wytyczne PTOHD

Wyszukiwanie wytycznych klinicznych dot. wnioskowanej technologii przeprowadzono 07.10.2022 roku wraz z aktualizacją 05.05.2023 r. Odnaleziono jedną polską rekomendację Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) odnoszącą się do leczenia wnioskowanej populacji.

Tabela 12. Polskie wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) [97]; publikacja: Karwacki 2019 [60]</p>	<p>W przypadku chorób z zakresu neurofibromatoz <u>nie istnieją dotychczas ustalone metody leczenia przyczynowego.</u></p> <p>Chorzy wymagający leczenia chirurgicznego operowani są zgodnie z przyjętymi standardami, nawet jeżeli jest to unikalne leczenie eksperymentalne (jak np. przeszczepy nerwów obwodowych, czy transplantacja twarzy. <u>Ograniczenia leczenia chirurgicznego dużych guzów łagodnych</u> (zabiegi okaleczające lub niemożliwe do wykonania ze względu na ciężkie powikłania, jak np. porażenie lub wiotki niedowład kończyny po usunięciu radykalnym guza obejmującego pęczek naczyniowo-nerwowy, dość częste wznovy miejscowe itp.) <u>powodują, że większość pacjentów wymaga raczej uważnej obserwacji (wait&watch), niż agresywnej chirurgii.</u> Kontrowersyjne jest nadal usuwanie licznych nerwiakowłókniaków pod i skórnych, choć można stosować w tym celu nie tylko standardowe techniki operacyjne chirurgii plastycznej, a także techniki laserowe.</p> <p><u>Wymagane interwencje w leczeniu nerwiakowłókniaków spłotowatych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uważna obserwacja;

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none">▪ Interwencja chirurgiczna (często niemożliwa ze względu na wielkość +/- lokalizację +/- zajęcie pęczków naczyniowo-nerwowych przez guz oraz ze względu na ryzyko powikłań neurologicznych i miejscowych, a także duże ryzyko wznowy);▪ zabiegi obarczające (debulking) w przypadku guzów objawowych, nawet nieoperacyjnych;▪ eksperymentalne terapie (leczenie celowane);▪ poszukiwanie/wykluczenie cech transformacji złośliwej (ang. <i>malignant peripheral nerve sheath tumor</i>, MPNST).

Polskie rekomendacje wskazują, że nie istnieją dotychczas ustalone metody leczenia przyczynowego pacjentów z neurofibromatozą. W przypadku dużych guzów łagodnych zaleca się raczej obserwację pacjenta (*wait&watch*), niż leczenie chirurgiczne.

Należy ponadto podkreślić, iż w Polsce na podstawie rozporządzenia MZ z dnia 15 czerwca 2020 r. [102] dostępna jest (w formie pilotażowej) koordynowana opieka medyczna dla chorych z neurofibromatozami (w tym z NF1 PN) oraz pokrewnymi im rasopatiami (NF/RAS). Celem tego programu jest poprawa efektywności diagnostyki i leczenia świadczeniobiorców z NF/RAS oraz wczesne wykrywanie problemów zdrowotnych charakterystycznych dla tej grupy świadczeniobiorców, a także ocena efektywności organizacyjnej nowego modelu opieki nad świadczeniobiorcami z NF/RAS. Program ten zapewnia kompleksową opiekę specjalistyczną oraz nadzór medyczny nad pacjentem (i jego rodziną). Postępowanie diagnostyczno-lecznicze nad chorym jest złożone, jak również rozciągnięte w czasie. Obejmuje konsultacje ze specjalistami z różnych dziedzin m.in. neurologii, psychiatrii, chirurgii, neurochirurgii, radiologii i diagnostyki obrazowej, endokrynologii, ortopedii, otolaryngologii czy okulistyki. Konsultacje odbywają się w ramach porady kompleksowej lub monitorującej. W Polsce opieka ta dostępna jest jedynie w 4 ośrodkach:

- Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie;
- Szpitalu Uniwersyteckim NR 1 im. Dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy;
- Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku;
- Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dodatkowo na prośbę analityków Agencji AOTMiT (pismo dotyczące niespełnienia MW), w ramach aktualizacji uwzględniono Zalecenia Polskiej grupy Mięsakowej pochodzące z 2022 r. [125]. Należy jednak zauważyć, że wskazane wytyczne zawierają zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i kontroli neurofibromatozy typu 1 (NF1) i złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST) związanego z NF1. A zatem prezentowane wytyczne nie dotyczą sytuacji klinicznej wnioskowanej populacji pacjentów określonej kryteriami włączenia proponowanego programu lekowego (załącznik 9.1), w których wskazuje się na: „nieobecność transformacji złośliwej PN do złośliwego guza osłonek nerwów obwodowych (MPNST)”.

Tabela 13. Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych [125]

<p>Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej</p> <p>Publikacja: Rutkowski 2022 [125]</p>	<p>W wytycznych klinicznych skoncentrowano się na m.in. analizie opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (<i>malignant peripheral nerve sheath tumor</i> – MPNST) związanych z NF1. Około 30–50% przypadków MPNST jest związanych z NF1. Ryzyko wystąpienia MPNST u pacjentów z NF1 wynosi 8–13%.</p> <p>W przypadku rozpoznania MPNST u chorego na NF1 postępowanie terapeutyczne nie powinno odbiegać od ogólnych zasad leczenia mięsaków tkanek miękkich. Podstawowym celem w leczeniu jest zapewnienie miejscowej kontroli choroby. Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez doszczętne makro- i mikroskopowe leczenie chirurgiczne (II, 1). Standardem postępowania okołoooperacyjnego u chorych na MPNST pozostaje konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia przedoperacyjna lub pooperacyjna (II, 2A). Chemioterapię przedoperacyjną należy rozważyć, gdy istnieje ryzyko nieresekcyjności guza stwierdzone na podstawie badań radiologicznych lub u chorych, u których istotne znaczenie ma szybkie zmniejszenie masy guza, np. uciskającego na okoliczne nerwy i powodującego silne dolegliwości bólowe (II, 2A).</p> <p>Podstawą leczenia choroby przerzutowej jest chemioterapia. Należy jednak pamiętać, że MPNST jest uważany za nowotwór o dość niskiej wrażliwości na chemioterapię i wyniki leczenia z wykorzystaniem cytostatyków są niezadowalające.</p> <p>Poza klasyczną chemioterapią, spośród leków celowanych, pewną skuteczność w zaawansowanym MPNST wykazuje pazopanib (IV, 2B). Toczą się również liczne badania kliniczne z zastosowaniem terapii celowanych i/lub immunoterapii.</p>
--	--

2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Obecnie nie stworzono międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia i zarządzania objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Dostępne są jedynie lokalne, krajowe wytyczne, których celem jest postawienie odpowiedniej diagnozy, a następnie regularna ocena objawów chorobowych, w tym leczenie nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN). Wytyczne te jedynie ogólnie omawiają opcje zarządzania nerwiakowłókniakami splotowatymi, głównie poprzez chirurgiczne wycięcie zmian.

Poniżej zaprezentowano krajowe wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Szczególną uwagę zwrócono na najbardziej aktualne zalecenia z lat 2015 – 2023.

Tabela 14. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1)

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
NICE, 2022 [101, 89]	<p>Od 5 maja 2022 r. brytyjski NICE <u>zaleca stosowanie produktu leczniczego Koselugo®</u> w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) u dzieci w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) [101]</p> <p><u>Obecnie zabieg chirurgiczny jest jedynym dostępnym sposobem leczenia w ramach rutynowej opieki w celu zmniejszenia lub usunięcia guzów.</u> Eksperti kliniczni wyjaśnili, iż wiele dzieci odnosi korzyści z chirurgii etapowej i że rzadko usuwa się lub wycina całą zmianę, ponieważ guzy te są zwykle duże lub inwazyjne.</p> <p>Około połowa wszystkich osób z neurofibromatozą typu 1 (NF1) ma nerwiakowłókniki splotowate (PN), które uważa się za nieoperacyjne. <u>Podstawowym celem obecnego leczenia</u></p>

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p><u>nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) jest leczenie objawowe chorób, które rozwijają się z powodu wielkości i lokalizacji zmiany. Może to obejmować leczenie bólu, fizjoterapie, wsparcie psychologiczne, a czasami zabiegi takie jak tracheostomia w celu złagodzenia poważnych chorób dróg oddechowych.</u></p> <p>Eksperti stwierdzają, iż obecne możliwości leczenia są bardzo ograniczone, obejmują terapie inwazyjne, a operacja często nie jest w stanie całkowicie usunąć nerwiakowłóknia splotowatego. Podkreślają także, iż brakuje wiedzy na temat choroby, a wiele dzieci z tą jednostką chorobą nie jest odpowiednio zdiagnozowana albo nie uczęszcza do jednego ze specjalistycznych ośrodków. Zatem dzieci te, nie ma dostępu optymalnego wsparcia i opieki, w tym dostępu do terapii w ramach badań klinicznych [89].</p>
<p><i>Neurofibromatosis France Network</i> publikacja: <i>Bergqvist 2020</i> [16]</p>	<p>Wytyczne <i>Neurofibromatosis France Network</i> [16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Postępowanie ze zmianami PN jest złożone i szczególnie zalecane w przypadku dyskomfortu o charakterze estetycznym, wpływającym na psychikę chorego; ▪ Radioterapia jest przeciwwskazana w łagodnych guzach ze względu na ryzyko wtórnego zwyrodnienia złośliwego; ▪ Eksperti zalecają <u>wczesne wycięcie nerwiakowłóknia splotowatego (PN), w celu ograniczenia jego funkcjonalnego i estetycznego wpływu</u>, ponieważ ich resekcja w młodym wieku jest często łatwiejsza, zmiany są mniejsze, a także wiążą się z mniejszym ryzykiem. <p><u>Ogólne zalecenia dla pacjentów z neurofibromatozą [52]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwacja mająca na celu wczesne rozpoznanie powikłań i leczenie ich w miarę pojawiania się; - w przypadku braku powikłań, monitorowanie powinno odbywać się raz w roku, zarówno dla dzieci jak i dorosłych, lub co 2-3 lata u pacjentów bez fenotypu ryzyka lub komplikacji.
<p>AAP 2019 publikacja: <i>Miller 2019</i> [78]</p>	<p><u>Obrazowanie (MRI) należy rozważyć w celu oceny rozmiarów nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. <i>plexiform neurofibromas</i>, PN), diagnozy oraz potencjalnej transformacji w nowotwór złośliwy (ang. <i>malignant peripheral nerve sheath tumor</i>, MPNST) [78].</u></p>
<p><i>Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas (OPPN) Working Group 2017</i> publikacja: <i>Avery 2017</i> [11]</p>	<p>Wielodyscyplinarne zalecenia dotyczące opieki nad dziećmi z neurofibromatozą typu 1 z nerwiakowłókniami splotowatymi obejmującymi struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (ang. <i>orbit, periorbital plexiform neurofibromas, OPPN</i>).</p> <p>Wskazania do leczenia OPPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zalecana ścisła obserwacja, z włączeniem oceny okulistycznej oraz MRI. ▪ Jeśli guz nie rośnie znacząco, początkowa interwencja powinna opierać się na leczeniu objawów. ▪ Jeśli guz znacząco rośnie (powodując np. pogorszenie wzroku), należy rozważyć zabieg chirurgiczny lub włączenie do badania klinicznego. ▪ Chociaż poprawa wyników wizualnych i wyglądu fizycznego są najczęstszymi wskazaniami do rozpoczęcia leczenia, żadne z nich nie zostało dobrze zbadane ani uwzględnione w badaniach klinicznych, co uniemożliwia stosowanie zaleceń terapeutycznych opartych na dowodach. ▪ Decyzje terapeutyczne powinny być holistyczne i uwzględniać m.in.: neuroonkologię, okulistykę/neurookulistykę, plastykę twarzy, chirurgię twarzoczaszki oraz genetykę. <p>Leczenie chirurgiczne OPPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tempto oraz zakres wzrostu guza jest nieprzewidywalny, dlatego też czas interwencji jest niepewny. ▪ Nie istnieją dane potwierdzające funkcjonalną oraz psychospołeczną korzyść z interwencji chirurgicznej, zwłaszcza w przypadku nawrotu guza, dlatego też nie jest ona powszechnie zalecana. ▪ Leczenie farmakologiczne nie ma potwierdzonej skuteczności. Nie wykazano, aby standardowa chemioterapia była korzystna i wiąże się z ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych wywołanych leczeniem. Ze względu na mutageny charakter

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>większości środków chemioterapeutycznych, zwłaszcza inhibitorów alkilatora i topoizomerazy, nie stosuje się chemioterapii. Talidomid wykazał pewną aktywność w jednym małym badaniu klinicznym.</p> <p>Przedstawiono informację o wstępnych wynikach I fazy badania inhibitorem MEK selumety nibem u dzieci z nieoperacyjnymi znacznymi PN: wykazanie częściowej odpowiedzi (zmniejszenie objętości guza $\geq 20\%$) u 6/11 pacjentów.</p>
<p><i>Sociedade Brasileira de Pesquisa em Neurofibromatoses SBPN 2015 [108]</i> publikacja: <i>Batista 2015 [15]</i></p>	<p>Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p>Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku neurofibromatozy.</p> <p>W przypadku nerwiakowłókniaków, w tym splotowatych, zaleca się coroczną kontrolę stanu zdrowia, a następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jeśli stan zdrowia jest stabilny → kontynuacja corocznych kontroli; ▪ Jeśli u pacjenta występuje nieustający ból, nowy deficyt neurologiczny, utwardzona tekstura i/lub szybki wzrost zmienionego miejsca → zaleca się wykonanie MRI i/lub PET (zwłaszcza jeśli dotyczy więcej niż jednego obszaru ciała), a następnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeśli nie występujące cechy zezłośliwienia oraz stan pacjenta jest stabilny → kontynuacja corocznych kontroli; ○ Jeśli podejrzewa się nowotwór złośliwy: <ul style="list-style-type: none"> - wykonanie zabiegu chirurgicznego, a następnie radioterapie; - przeprowadzenie biopsji.
<p><i>Recommendations for clinical use of MEK treatment - panel of experts</i> publikacja: <i>De Blank 2022 [126]</i></p>	<p>W rekomendacjach opracowanych przez panel ekspertów w zakresie zastosowania leków z grupy MEK podkreślono, iż selumety nib będący inhibitorem kinazy aktywowanej mitogenami (MEK) stanowi pierwszą na świecie dopuszczoną do obrotu opcję terapeutyczną w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN).</p> <p>Wyniki opublikowanych oraz trwających badań klinicznych z zastosowaniem leków z grupy MEK do których należy selumety nib podkreślają wiele korzyści wynikających z zastosowania niniejszej terapii, w tym wśród pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi PN.</p> <p>W przypadku pacjentów z PN oraz glejakami o niskim stopniu złośliwości, reagującymi na leki z grupy MEK, objawy klinicznej oraz radiologicznej odpowiedzi na leczenie obserwowano w ciągu pierwszego roku terapii. W przypadku większości prowadzonych badań klinicznych leczenie stosowano przed 2 lata bądź dłużej. Selumety nib należy do grupy leków dobrze tolerowanych przez pacjentów, natomiast zaleca się stały monitoring w zakresie toksyczności terapii i/lub zmniejszenia dawki leku.</p> <p>Podkreślono, iż oprócz obserwowanych korzyści w zakresie skuteczności terapii, zastosowanie leków z grupy MEK znacząco wpływa na redukcję zużycia leków przeciwbólowych przynosząc pacjentowi długotrwałą ulgę w bólu, poprawiając tym samym jakość życia pacjentów.</p>
<p><i>Recommendations for clinical use of MEK treatment - multidisciplinary NF1 experts</i> publikacja: <i>Fisher 2022 [127]</i></p>	<p>Wśród opcji terapeutycznych w leczeniu NF1 PN zalecanych do stosowania wymienia się:</p> <p>Leczenie chirurgiczne (decyzja dotycząca konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego uzależniona jest od rozległości guza, lokalizacji, tempa wzrostu, cech radiologicznych oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Wskazaniem do przeprowadzenia zabiegu może być odczuwany ból, zniekształcenie części ciała. Wówczas celem zabiegu jest poprawa jakości życia pacjentów w zakresie codziennych aktywności. Ryzyko ponownego wzrostu guza po operacji zależy od wieku oraz lokalizacji PN.</p> <p>Jeśli chodzi o farmakoterapię, głównym wyzwaniem w przyszłości będzie identyfikacja schematów leczenia i/lub kombinacji terapii, które mogą zapewnić pacjentom jak najlepsze rezultaty terapii. Podkreślono jednocześnie konieczność ścisłego monitorowania bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Zaznaczono również, iż dowody naukowe potwierdzające skuteczność radioterapii w docelowej populacji pacjentów są organiczne i bazują na wynikach badań retrospektywnych.</p>

Organizacja, rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>W rekomendacji wskazano również na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 1489 dzieci, iż do alternatywnych metod stosowanych wspomagająco w populacji docelowej należą suplementy diety, odżywki, witamina D, tran, propolis, jak również dieta śródziemnomorska.</p> <p>Podsumowując, eksperci kliniczni zajmujący się leczeniem nerwiakowłókniaków splotowatych podkreślają ogromny postęp w leczeniu niniejszej choroby, spowodowany m.in. dopuszczeniem do obrotu inhibitora MEK czyli selumetynibu. Selumetynib stanowi opcję terapeutyczną, która w istotny sposób wpłynie na proces „zarządzania” chorobą. Podkreślono jednocześnie, iż obecnie nie ma jeszcze uzgodnionej jednoznacznej definicji PN, kryteriów oceny diagnostycznej, strategii nadzoru nad prowadzoną terapią oraz jednoznacznych wskazań kiedy oraz w jaki sposób należy rozpocząć leczenie.</p>
<p>ERN GENTURIS 2023 Publikacja: <i>Carton 2023</i> [128]</p>	<p>Zalecana jest ścisła obserwacja pacjentów, z włączeniem oceny neurologicznej oraz MRI. Sposób postępowania terapeutycznego powinien być ustalany i wykonywany przez multidyscyplinarny zespół posiadający doświadczenie w leczeniu NF1.</p> <p>W przypadku objawowego nerwiakowłóknia splotowatego (PN) operacja jest jedynym sposobem leczenia, który może potencjalnie wyleczyć guz. Inhibitory MEK (jeśli dostępne) należy rozważyć jako opcję terapeutyczną w docelowej populacji pacjentów.</p>

Odnaleziono 3 zagraniczne dokumenty (*OPPN Working Group 2017* [11], *SBPN 2015* [108, 15], *Neurofibromatosis France Network* [16]) przedstawiające wytyczne praktyki klinicznej, które zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku i nie zawierają rekomendacji z nim związanych.

Z kolei, francuskie wytyczne (*NF-France Network 2020*) oraz wytyczne Grupy Roboczej ds. nerwiakowłókniaków splotowatych obejmujących struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (*OPPN Working Group 2017*), również opublikowane przed rejestracją selumetynibu, odnoszą się do wstępnych wyników I fazy badania z inhibitorem MEK selumetynibem wskazując na obiecujące wyniki leku.

Dodatkowo, odnaleziono najnowsze rekomendacje NICE z 2022 r., które zalecają zastosowanie selumetynibu w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych związanych z NF1 u dzieci w wieku 3 lat i starszych (tj. wnioskowanej populacji pacjentów).

Pozostałe wytyczne wskazują, iż jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 jest: coroczne monitorowanie stanu zdrowia pacjenta (m.in. poprzez obrazowanie MRI i/lub PET), leczenie objawowe oraz chirurgicznie wycięcie zmiany. Selumetynib jest pierwszym zarejestrowanym lekiem dedykowanym wnioskowanej populacji pacjentów. Aktualnie, nie zostały zatwierdzone żadne inne terapie farmakologiczne dla nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1.

Ponadto wskazane przez AOTMiT, rekomendacje dotyczące leczenia NF1, dostępne po dacie złożenia wniosku [124] przedstawione zostały w publikacjach *De Blank* oraz *Fisher* pochodzących z 2022 roku [126, 127] oraz wytycznych klinicznych *ERN GENTURIS 2023* [128].

W powyższych wytycznych podkreślono konieczność ścisłej obserwacji pacjentów, z włączeniem oceny neurologicznej oraz MRI. Sposób postępowania terapeutycznego powinien być ustalany i realizowany przez multidyscyplinarny zespół posiadający doświadczenie w leczeniu NF1. W wskazanych przez AOTMiT rekomendacjach [126, 127] zwrócono również uwagę na wiele korzyści związanych z zastosowaniem inhibitora MEK czyli selumetynibu, jako pierwszej na świecie dopuszczonej do obrotu opcji terapeutycznej, która w istotny sposób wpłynie na proces „zarządzania” chorobą. Oprócz korzyści klinicznych terapii MEK wskazano na znaczący wpływ leczenia na redukcję bólu, zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych oraz poprawę jakości życia pacjentów.

3. INTERWENCJA

3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) podawany doustnie w postaci twardej kapsułki w dawce 10 mg lub 25 mg. Zawarta substancja czynna – selumety nib, blokuje enzymy o nazwie MEK1 i MEK 2 (MEK1/2), które przyczyniają się do pobudzania wzrostu komórek. MEK1/2 wykazuje nadmierną aktywność w NF1, co powoduje niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych. Blokując te enzymy, lek Koselugo wspomaga spowolnienie wzrostu komórek nowotworowych [24].

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib).

Tabela 15. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Koselugo®
Nazwa międzynarodowa ¹	Selumety nib
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	Kapsułka twarda zawiera 10 mg lub 25 mg selumety nibu (w postaci wodorosiarczanu)
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	<u>Koselugo® 10 mg kapsułki twarde</u> Plastikowa butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z białym zamknięciem polipropylenowym z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. <u>Koselugo® 25 mg kapsułki twarde</u> Plastikowa butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z niebieskim zamknięciem polipropylenowym z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Każda butelka zawiera 60 kapsulek twardych oraz krzemionkowy żel osuszający. W każdym tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego (załącznik 9.1).
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u chorych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ² w ramach proponowanego programu lekowego (załącznik 9.1)

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Koselugo®; ² Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [111] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

15 lutego 2018 roku selumety nib otrzymał oznaczenie leku sierocego przez FDA w leczeniu neurofibromatozy typu 1. Rok później, 1 kwietnia 2019 roku lek ten otrzymał amerykańskie oznaczenie przełomowej terapii w NF1. Tego samego roku, 14 listopada FDA akceptuje złożenie wniosku o nowy lek dla selumety nibu w neurofibromatozy typu 1 (NF1) oraz przyznaje priorytet przeglądowi. Ostatecznie, w dniu 10 kwietnia 2020 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła lek Koselugo® w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) [74, 40].

22 kwietnia 2021 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) przyjął pozytywną opinię zalecającą przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Koselugo®, przeznaczonego do leczenia pacjentów pediatrycznych w wieku 3 lat i starszych

z neurofibromatozą typu 1 nerwiakowłókniaków splotowatych [34]. Dwa miesiące później, 17 czerwca 2021 r. lek w ww. wskazaniu został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [24].

Poniżej w formie graficznej przedstawiono kluczowe kamienie milowe w rozwoju selumety nibu, koncentrujące się na jego zastosowaniu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Rysunek 7. Kluczowe kamienie milowe w rozwoju selumety nibu, koncentrujące się na jego zastosowaniu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z NF1 [74]



Markham A, Keam SJ. Selumetinib: First Approval. *Drugs*. 2020 Jun;80(9):931-937. doi: 10.1007/s40265-020-01331-x. PMID: 32504375.

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dla wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Koselugo® [24]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Koselugo® 10 mg oraz 25 mg kapsułki twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: L01EE04. Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej.
Skład jakościowy i ilościowy	<u>Koselugo® 10 mg kapsułki twarde</u> Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg selumety nibu (w postaci wodorosiarczanu). <u>Koselugo® 25 mg kapsułki twarde</u> Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg selumety nibu (w postaci wodorosiarczanu).
Wygląd produktu leczniczego	Kapsułka twarda. <u>Koselugo® 10 mg kapsułki twarde</u> Kapsułka twarda barwy białej do białawej, nieprzezroczysta, w rozmiarze 4 (około 14 mm x 5 mm), która ma opaskę w części środkowej i jest oznaczona napisem „SEL 10” wydrukowanym czarnym tuszem. <u>Koselugo® 25 mg kapsułki twarde</u> Kapsułka twarda barwy niebieskiej, nieprzezroczysta, w rozmiarze 4 (około 14 mm x 5 mm), która ma opaskę w części środkowej i jest oznaczona napisem „SEL 25” wydrukowanym czarnym tuszem.
Rodzaj i zawartość opakowania	<u>Koselugo® 10 mg kapsułki twarde</u> Plastikowa butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z białym zamknięciem polipropylenowym z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Informacje	Dane
Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania	<p><u>Koselugo® 25 mg kapsułki twarde</u></p> <p>Plastikowa butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z niebieskim zamknięciem polipropylenowym z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.</p> <p>Każda butelka zawiera 60 kapsułek twardych oraz krzemionkowy żel osuszający. W każdym tekturowym pudełku znajduje się jedna butelka.</p> <hr/> <p>Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.</p> <p>Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed wilgocią i światłem.</p> <p>Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.</p> <hr/> <p>Należy pouczyć pacjentów, by nie usuwali środka osuszającego z butelki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/21/1552/001 10 mg kapsułki twarde</p> <p>EU/1/21/1552/002 25 mg kapsułki twarde</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>AstraZeneca</p> <p>AB SE-151 85 Södertälje</p> <p>Szwecja</p>
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2021 r.
Przedłużenie pozwolenia	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 czerwca 2021 r.
Ostatnia aktualizacja na stronie EMA	Data ostatniej aktualizacji ChPL na stronie EMA: 16.01.2023 r.
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK
Status refundacyjny w Polsce	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce.

3.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Substancją czynną leku jest selumety nib. Selumety nib jest selektywnym inhibitorem kinazy białkowej aktywowanej mitogenami 1 i 2 (ang. *mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2*, MEK 1/2). Selumety nib blokuje działanie MEK i hamuje wzrost linii komórkowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK. W związku z tym zahamowanie MEK może zablokować proliferację i przeżycie komórek nowotworowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK [24].

3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)

Produkt Koselugo® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) [24].

3.4. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem Koselugo® powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z nowotworami związanymi z NF1.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo® wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała (p.c.), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin). Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m²) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg). Można łączyć kapsułki Koselugo® o różnej mocy, aby osiągnąć pożądaną dawkę.

Tabela 17. Zalecana dawka Koselugo® (selumety nib) na podstawie powierzchni ciała [24]

Powierzchnia ciała (p.c.)*	Zalecana dawka
0,55 – 0,69 m ²	20 mg rano i 10 mg wieczorem
0,70 – 0,89 m ²	20 mg dwa razy na dobę
0,90 – 1,09 m ²	25 mg dwa razy na dobę
1,10 – 1,29 m ²	30 mg dwa razy na dobę
1,30 – 1,49 m ²	35 mg dwa razy na dobę
1,50 – 1,69 m ²	40 mg dwa razy na dobę
1,70 – 1,89 m ²	45 mg dwa razy na dobę
≥ 1,90 m ²	50 mg dwa razy na dobę

* Nie ustalono zalecanych dawek dla pacjentów z powierzchnią ciała mniejszą niż 0,55 m².

Leczenie produktem Koselugo® należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia do wieku dorosłego powinna opierać się na korzyściach i ryzyku dla indywidualnego pacjenta w ocenie lekarza. Jednak rozpoczynanie leczenia produktem Koselugo® u osób dorosłych nie jest właściwe.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie badań klinicznych nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badań klinicznych nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkę początkową należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby do 20 mg/m² p.c., dwa razy na dobę. Produkt Koselugo® jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pochodzenie etniczne

Obserwowano zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową u dorosłych Azjatów, chociaż zachodzi wyraźne nakładanie się z danym pochodzącymi od osób z krajów zachodnich po skorygowaniu o masę ciała. Nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki początkowej u dzieci i młodzieży pochodzenia azjatyckiego, jednak pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Koselugo® u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Koselugo® jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt należy przyjmować na czczo bez pożywienia ani napojów innych niż woda na 2 godziny przed przyjęciem i 1 godzinę po przyjęciu dawki.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ mogłoby to zaburzyć uwalnianie leku i wpłynąć na wchłanianie selumety nibu.

Produktu Koselugo® nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułki w całości. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić zdolność pacjentów do połknięcia kapsułki. Standardowe techniki połykania leków powinny umożliwić połknięcie kapsułki selumety nibu. Pacjentom, którzy mają trudności z połknięciem kapsułki, może być potrzebne skierowanie do odpowiedniego pracownika służby zdrowia, takiego jak logopeda, w celu określenia metod wspomagających techniki połykania u danego pacjenta [24].

3.5. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib):

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [24].

3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)

Donoszono o przypadkach bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej u 22% dzieci i młodzieży w rejestracyjnym badaniu klinicznym. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia tych działań niepożądanych wyniosła 226 dni. Zgłoszono niewielką liczbę poważnych przypadków zmniejszenia LVEF związanego z selumety nibem u dzieci i młodzieży, które uczestniczyły w programie rozszerzonego dostępu do leku.

Do badań nie włączono dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności lewej komory serca w wywiadzie lub z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN) obowiązującej w danej instytucji. LVEF należy oceniać w echokardiografii przed rozpoczęciem leczenia, w celu ustalenia wartości początkowych. Przed rozpoczęciem leczenia selumety nibem frakcja wyrzutowa u pacjentów powinna być wyższa niż DGN obowiązująca w danej instytucji.

Ocenę LVEF należy przeprowadzać w odstępach około 3-miesięcznych lub częściej według wskazań klinicznych w trakcie leczenia. Postępowanie w przypadku zmniejszenia LVEF może obejmować przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia.

Toksyczne działanie na narząd wzroku

Należy doradzić pacjentom, aby zgłaszali wszelkie nowe zaburzenia widzenia. Działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu były zgłaszane u dzieci i młodzieży otrzymujących selumety nib. Obserwowano pojedyncze przypadki RPED, CSR i RVO u dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami nowotworów, otrzymujących selumety nib w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz u jednego dziecka z gwiaździakiem włosowatokomórkowym otrzymującego selumety nib w monoterapii.

Zgodnie z praktyką kliniczną zaleca się ocenę okulistyczną przed rozpoczęciem leczenia i za każdym razem, gdy pacjent zgłosi nowe zaburzenia widzenia. U pacjentów z rozpoznaniem odwarstwienia nabłonka barwnikowego

siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) lub centralną surowiczą retinopatią (ang. *central serous retinopathy*, CSR) bez zmniejszonej ostrości widzenia, badanie okulistyczne należy przeprowadzać co 3 tygodnie do czasu ustąpienia objawów. Jeśli rozpoznane zostanie RPED lub CSR, a ostrość widzenia jest zmieniona, terapię selumety nibem należy przerwać, a dawkę zmniejszyć, gdy terapia będzie wznowiana. Jeżeli rozpoznane zostanie niedrożność naczyń żylnych siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*, RVO), leczenie selumety nibem należy trwale zakończyć.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby

Podczas leczenia selumety nibem mogą wystąpić odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby, takie jak zwiększenie aktywności AspAT i AlAT. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby należy monitorować przed włączeniem selumety nibu i przynajmniej raz na miesiąc w pierwszych 6 miesiącach leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Postępowanie z odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących wątroby obejmuje przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i trwałe zakończenie leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W rejestracyjnym badaniu klinicznym bardzo często zgłaszano występowanie wysypki skórnej (w tym wysypki grudkowo-plamistej i wysypki trądzikopodobnej), zanocicy i zmian dotyczących włosów. Wysypka krostkowa, zmiany koloru włosów i suchość skóry były obserwowane częściej u młodszych dzieci (w wieku 3-11 lat), a wysypka trądzikopodobna była obserwowana częściej u dzieci w wieku popokwitaniowym (12-16 lat).

Suplementacja witaminy E

Pacjentom należy doradzić, aby nie przyjmowali żadnych suplementów witaminy E. Kapsułki Koselugo 10 mg zawierają 32 mg witaminy E jako substancji pomocniczej, w postaci bursztynianu glikolu polietylenowego 1000 d-alfa-tokoferylu (TPGS). Kapsułki Koselugo 25 mg zawierają 36 mg witaminy E w postaci TPGS. Duże dawki witaminy E mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia u pacjentów jednocześnie przyjmujących przeciwzakrzepowe lub przeciwplatekcyjne produkty lecznicze (np. warfarynę lub kwas acetylosalicylowy). Ocenę krzepliwości, w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy, należy przeprowadzać częściej, aby wykryć sytuacje, w których uzasadnione będzie dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekowych.

Ryzyko zadławienia

Selumety nib jest dostępny w postaci kapsułek, które należy połykać w całości. U niektórych pacjentów, zwłaszcza dzieci w wieku <6 lat, istnieje ryzyko zadławienia się kapsułką z przyczyn rozwojowych, anatomicznych lub psychologicznych. Dlatego selumety nibu nie należy podawać pacjentom, którzy nie są w stanie lub nie chcą połknąć kapsułek w całości.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt Koselugo[®] nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji [24].

3.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Koselugo[®]. Zaleca się wykonanie testu ciążyowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia.

Zarówno mężczyznom, jak i kobietom (w wieku rozrodczym) należy doradzić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie oraz przynajmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia produktem Koselugo[®]. Nie

można wykluczyć, że selumety nib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, dlatego kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić dodanie metody mechanicznej.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania selumety nibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym obumarciu zarodka i płodu, wady budowy i zmniejszoną masę ciała płodów. Produkt Koselugo nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Jeżeli pacjentka lub partnerka pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Koselugo zajdzie w ciążę, należy ją poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy selumety nib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Selumety nib i jego aktywny metabolit przenikają do mleka myszy w trakcie laktacji. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią i w związku z tym podczas leczenia produktem Koselugo® należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Koselugo na płodność u ludzi. Selumety nib nie wpływał na płodność i zdolność kojarzenia się samców i samic myszy, chociaż u samic myszy obserwowano zmniejszenie przeżywalności zarodków [24].

3.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u zdrowych dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) [24].

3.9. Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w populacji dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN oraz u dorosłych pacjentów. Częstość jest określana na podstawie grupy dzieci i młodzieży ($N = 74$); obejmuje 50 pacjentów z kluczowego badania SPRINT fazy II podgrupa I i 24 pacjentów ze wspomagającego zbioru danych badania SPRINT fazy I. Działania niepożądane leku (ang. *adverse drug reactions*, ADR) uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC). W każdej klasie układów i narządów preferowane terminy przedstawiono według zmniejszającej się częstości, a następnie według malejącego stopnia ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych), w tym pojedyncze zgłoszenia.

Tabela 18. Działania niepożądane zgłaszane w populacji dzieci i młodzieży (podgrupa I badania rejestracyjnego II fazy SPRINT [N = 50] i wspomagające dane z badania I fazy SPRINT [N = 24]) oraz w innych zidentyfikowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów (N = 347) [24]*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=74) ^d	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3 ^c
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie ^a	Często	9%	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^b	Często	5%	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty ^a	Bardzo często/często	82%	8%
	Biegunka ^a	Bardzo często	77%	15%
	Nudności ^a	Bardzo często/często	73%	1%
	Zapalenie jamy ustnej ^a	Bardzo często/często	38%	1%
	Suchość w jamie ustnej	Często	5%	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^{ab}	Bardzo często/często	80%	5%
	Suchość skóry	Bardzo często	58%	-
	Wysypka trądzikopodobna ^{ab}	Bardzo często/często	54%	3%
	Zanokcica ^a	Bardzo często/często	45%	9%
	Zmiany dotyczące włosów ^{ab}	Bardzo często	39%	-
Zaburzenia ogólne	Zdarzenia astenii ^a	Bardzo często	59%	-
	Gorączka	Bardzo często/często	57%	8%
	Obrzęk obwodowy ^a	Bardzo często	12%	-
	Obrzęk twarzy ^b	Często	7%	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności CPK we krwi ^a	Bardzo często/często	76%	9%
	Hipoalbuminemia	Bardzo często	50%	-
	Zwiększenie aktywności AspAT	Bardzo często/często	50%	1%
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^b	Bardzo często/często	45%	3%
	Zwiększenie aktywności AlAT	Bardzo często/często	36%	3%
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często/często	28%	1%
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^a	Bardzo często/często	23%	1%

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=74) ^d	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3 ^c
	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi ^b	Bardzo często	16%	-
Zaburzenia oka	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)/Centralna surowicza retinopatia (CSR)**	Niezbyt często	0,6%	-
	Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO)**	Niezbyt często	0,3%	-

* Zidentyfikowane działania niepożądane na podstawie innych danych z badań klinicznych u dorosłych pacjentów (N = 347), z wieloma typami guzów, otrzymujących leczenie selumety nibem (75 mg dwa razy na dobę). Tych działań niepożądanych nie zgłaszano u dzieci i młodzieży z NF1 z nieoperacyjnym PN; ^a opis wybranych działań niepożądanych; ^b ADR dotyczą terminów zbiorczych obejmujących poszczególne preferowane terminy (PT): Zdarzenia astenii: uczucie zmęczenia, astenia CSR/RPED: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki w plamce, chorioretinopatia Duszność: duszność wysiłkowa, duszność, duszność spoczynkowa Obrzęk twarzy: obrzęk twarzy, obrzęk okołoooczodołowy Zmniejszenie stężenia hemoglobiny: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny Zmiany dotyczące włosów: łysienie, zmiana koloru włosów Wzrost ciśnienia tętniczego krwi: nadciśnienie tętnicze, wzrost ciśnienia tętniczego krwi Obrzęk obwodowy: obrzęk obwodowy, obrzęk Wysypka (trądzikopodobna): zapalenie skóry trądzikopodobne Wysypka: zapalenie skóry trądzikopodobne, wysypka grudkowo-płamista, wysypka grudkowa, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamkowa 12 RVO: zaburzenia naczyniowe siatkówki, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, zakrzep naczyń żylnych siatkówki; ^c Wszystkie reakcje były nasilone w stopniu 3. według CTCAE, poza jednym zdarzeniem w stopniu 4. według CTCAE zwiększenie aktywności CPK we krwi i jednym zdarzeniem w stopniu 4. według CTCAE zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. Nie odnotowano zgonów; ^d Grupa dzieci i młodzieży (N = 74) procent w zaokrągleniu do najbliższego miejsca po przecinku.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Koselugo® (mogące wystąpić częściej niż u 4 na 10 pacjentów) to: wymioty, wysypka, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej krwi (enzymu uwalnianego do krwi w przypadku uszkodzenia mięśni), biegunka, nudności (mdłości), zdarzenia astenowe (uczucie osłabienia), suchość skóry, gorączka, wysypka trądzikowa (wysypka przypominająca trądzik), hipalbuminemia (niskie stężenie albuminy, białka krwi), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (enzymu wskazującego na możliwe oznaki problemów z wątrobą) oraz zanokcica (zakażenie łożyska paznokcia) [24].

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Koselugo® (mogące wystąpić u 1 na 10 pacjentów) to: biegunka, niedokrwistość (mała liczba krwinek czerwonych), gorączka, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (oznaka zaburzeń czynności nerek) [24].

Opis wybranych działań niepożądanych [24]

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF)

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I zmniejszenie LVEF (preferowany termin: zmniejszona frakcja wyrzutowa) zgłoszono u 11 (22%) pacjentów; wszystkie przypadki miały nasilenie stopnia 2., przebiegały bezobjawowo i nie prowadziły do wstrzymania podawania leku, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia. Spośród 11 pacjentów, u 6 działanie to ustąpiło, a u 5 pacjentów nie zgłoszono wyników leczenia. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zmniejszenia LVEF wyniosła 226 dni (mediana czasu trwania 78 dni). Większość działań niepożądanych polegających na zmniejszeniu LVEF zgłaszano jako zmniejszenie LVEF względem wartości początkowej (zmniejszenie o $\geq 10\%$), ale uznano, że mieszczą się one w zakresie normy. Pacjenci z wartością początkową LVEF mniejszą niż DGN przyjęta w danej instytucji nie zostali włączeni do badania rejestracyjnego. Ponadto zgłoszono 2 ciężkie przypadki zmniejszenia LVEF związane z selumety nibem u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy uczestniczyli w programie rozszerzonego dostępu do leku.

Toksyczne działanie na narząd wzroku

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I działania niepożądane polegające na niewyraźnym widzeniu stopnia 1. i 2. zgłoszono u 4 (8%) pacjentów. U dwóch pacjentów konieczne było wstrzymanie podawania leku. Postępowanie we wszystkich tych działaniach niepożądanych nie obejmowało zmniejszenia dawki. Ponadto, pojedyncze zdarzenie RPED zgłoszono u pacjenta z grupy dzieci i młodzieży otrzymującego selumetynib w monoterapii (25 mg /m² pc. dwa razy na dobę) z powodu gwiazdkiaka pilocytarnego z zajęciem drogi nerwu wzrokowego w sponzorowanym zewnętrznym badaniu pediatrycznym.

Zanokcica

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I zanokcicę zgłoszono u 23 (46%) pacjentów, mediana czasu do pierwszego wystąpienia działania niepożądanego zanokcica w najwyższym stopniu nasilenia wyniosła 306 dni, a mediana czasu trwania działań niepożądanych wyniosła 96 dni. Większość tych działań niepożądanych miała 1. lub 2. stopień nasilenia; zastosowano leczenie wspomagające lub objawowe i (lub) modyfikację dawki. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 . wystąpiły u trzech (6%) pacjentów. U siedmiu pacjentów (3 pacjentów z działaniem niepożądanym o maksymalnym nasileniu stopnia 3. i 4 pacjentów z działaniem niepożądanym o maksymalnym nasileniu stopnia 2.) doszło do czasowego wstrzymania podawania selumetynibu z powodu działania niepożądanego zanokcica, spośród których u 3 wstrzymano podawanie leku, a następnie zmniejszono dawkę (u 2 pacjentów konieczne było drugie zmniejszenie dawki). U jednego pacjenta (2%) działanie niepożądane doprowadziło do zakończenia leczenia.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK) we krwi

Działania niepożądane polegające na zwiększeniu aktywności CPK we krwi wystąpiły u 76% pacjentów w badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności CPK w maksymalnym stopniu nasilenia wyniosła 106 dni, a mediana czasu trwania działań niepożądanych wyniosła 126 dni. Większość działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. oraz ustąpiła bez zmiany dawki selumetynibu. Działania niepożądane w stopniu ≥ 3 wystąpiły u trzech (6%) pacjentów. Działanie niepożądane w stopniu 4. doprowadziło do wstrzymania leczenia, a następnie zmniejszenia dawki.

Toksyczne działanie na żołądek i jelita

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I wymioty (41 pacjentów, 82%, mediana czasu trwania 3 dni), biegunka (35 pacjentów, 70%, mediana czasu trwania 5 dni), nudności (33 pacjentów, 66%, 13 mediana czasu trwania 16 dni) i zapalenie jamy ustnej (25 pacjentów, 50%, mediana czasu trwania 12 dni) były najczęściej zgłaszanymi działaniami dotyczącymi żołądka i jelit. Większość tych przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2. i nie wymagała wstrzymania podawania leku lub zmniejszenia dawki.

Działania niepożądane stopnia 3. zgłaszano w przypadku biegunki (8 pacjentów, 16%), nudności (1 pacjent, 2%) i wymiotów (3 pacjentów, 6%). U jednego pacjenta biegunka doprowadziła do zmniejszenia dawki, a następnie do zakończenia leczenia. Zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia nie były konieczne w przypadku takich działań niepożądanych, jak nudności, wymioty i zapalenie jamy ustnej.

Toksyczne działania na skórę

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I wysypkę trądzikopodobną zaobserwowano u 25 (50%) pacjentów (mediana czasu do wystąpienia działania wyniosła 13 dni; mediana czasu trwania wyniosła 60 dni dla zdarzenia o maksymalnym stopniu nasilenia według CTCAE). Większość tych przypadków miała nasilenie stopnia 1. lub 2., obserwowano je u pacjentów w wieku po pokwitaniu (> 12 lat) i nie wymagały one wstrzymania podawania leku ani zmniejszenia dawki. Działania niepożądane stopnia 3. zgłoszono u 4% pacjentów.

Inne (nietrądzikopodobne) wysypki obserwowano u 35 (70%) pacjentów w badaniu rejestracyjnym i miały one nasilenie głównie stopnia 1. i 2.

Zmiany dotyczące włosów

W badaniu SPRINT fazy II w podgrupie I u 32% pacjentów wystąpiły zmiany dotyczące włosów (zgłaszane jako rozjaśnienie włosów [preferowany termin: zmiana koloru włosów] u 11 pacjentów (22%) i przerzedzenie włosów (łysienie) u 12 pacjentów (24%); u 7 pacjentów (14%) zgłoszono zarówno łysienie, jak i zmianę koloru włosów w trakcie leczenia. Wszystkie przypadki miały nasilenie 1. stopnia i nie wymagały wstrzymania podawania leku lub zmniejszenia dawki.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa selumety nibu w monoterapii u dzieci i młodzieży z NF1 i nieoperacyjnym PN został określony po dokonaniu oceny połączonej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania, złożonej z 74 dzieci i nastolatków (20-30 mg/m² pc. dwa razy na dobę). Ta grupa dzieci i młodzieży obejmowała 50 pacjentów z I podgrupy badania II fazy SPRINT, leczonych selumety nibem w dawce 25 mg/m² pc. dwa razy na dobę (zbiór danych w badaniu rejestracyjnym) i 24 pacjentów z I fazy badania SPRINT leczonych selumety nibem w dawce 20 do 30 mg/m² pc. dwa razy na dobę (badanie w celu ustalenia dawki). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy I fazą badania SPRINT a I podgrupą w II fazie badania SPRINT. Ten profil bezpieczeństwa został także potwierdzony w zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z 7 badań sponsorowanych przez firmę AstraZeneca z udziałem dorosłych pacjentów z licznymi rodzajami guzów (N = 347), którzy otrzymywali dawkę 75 do 100 mg dwa razy na dobę.

W grupie dzieci i młodzieży mediana całkowitego czasu trwania leczenia selumety nibem u dzieci i młodzieży z NF1, u których występują PN wyniosła 28 miesięcy (zakres: < 1 do 71 miesięcy), u 23% pacjentów ekspozycja na leczenie selumety nibem wyniosła > 48 miesięcy. U pacjentów w wieku od ≥ 2 do 11 lat (N = 45) następujące działania niepożądane występowały częściej w porównaniu z pacjentami w wieku od 12 do 18 lat (N = 29): hipalbuminemia, suchość skóry, gorączka, zmiany koloru włosów.

W grupie dzieci i młodzieży (N = 74; obejmuje 50 pacjentów z podgrupy I głównego badania rejestracyjnego SPRINT II fazy i 24 pacjentów ze wspomaganego badania SPRINT I fazy), najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (częstość ≥ 45%) były wymioty (82%), wysypka (80%), zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (76%), biegunka (77%), nudności (73%), zdarzenia astenii (59%), suchość skóry (58%), gorączka (57%), wysypka trądzikopodobna (54%), hipalbuminemia (50%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (50%) i zanokcica (45%). Czasowe wstrzymanie podawania produktu i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono odpowiednio u 78% i 32% pacjentów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (czasowe wstrzymanie podawania lub zmniejszenie dawki) selumety nibu to wymioty (26%), zanokcica (16%), biegunka (15%) i nudności (11%). Trwałe zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zgłoszono u 12% pacjentów. Zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane: biegunkę (3%), niedokrwistość (3%), gorączkę (3%), zwiększenie aktywności CPK we krwi (3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (1%).

3.10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib)

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Wyszukiwanie pierwotne przeprowadzono w dniu 31.10.2022 r. Aktualizacja wyszukiwania w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych została przeprowadzona w dniu 05.05.2023 r. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [7],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [95],

- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [21],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [88],
- SMC (Scottish Medicines Consortium) [107],
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) [13],
- HAS (Haute Autorité de Santé) [53],
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [58] oraz G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) [46],
- SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) [105],
- PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [99].

Zidentyfikowane w ramach prac nad analizą problemu decyzyjnego rekomendacje refundacyjne, zaktualizowano o rekomendacje PBAC 2022 oraz CADTH 2023 (draft), opublikowane po dacie złożenia wniosku oraz wskazane przez AOTMiT w piśmie OT.423.1.8.2023.2. AM (tj. minimalne wymagania) [125].

Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla selumety nibu we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla Koselugo® w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1 (NF1)

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja
AOTMiT	Polska	-	Nie zidentyfikowano*
CADTH	Kanada	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	Pozytywna (draft) (CADTH 2023 [130])
NICE	Wielka Brytania	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	Pozytywna (NICE 2022 [101])
SMC	Szkocja	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	W trakcie [123]†
AWMSG	Walia	-	Odstąpiono od oceny z uwagi na prowadzoną ocenę przez NICE
HAS	Francja	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	Pozytywna (HAS 2022 [100])
IQWiG / G-BA	Niemcy	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	Pozytywna (czasowa) [^] (G-BA 2022 [17, 46])
PBAC	Australia	w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	Negatywna (PBAC 2022 [129])
PTAC/ PHARMAC	Nowa Zelandia	-	Nie zidentyfikowano ^{^^}

*Koselugo (selumety nib) znalazł się na wykazie technologii o wysokiej innowacyjności (TU); [^]Okres obowiązywania uchwały ograniczony do dnia 1 lipca 2023 r. †Brak informacji o dacie wydania decyzji; ^{^^}Selumety nib nie spełniał kryteriów NPPA (ang. Named Patient Pharmaceutical

Assessment) tj. ścieżka wczesnego dostępu mająca na celu rozważenie, czy sfinansować leczenie indywidualnego pacjenta, którego sytuacja kliniczna jest wyjątkowa [131]

W wyniku zastosowanego wyszukiwania zidentyfikowano 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2022 [101], HAS 2022 [100]), G-BA 2022 [17] w zakresie finansowania ocenianej interwencji Koselugo® w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u dzieci w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), czyli w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem oraz 1 pozytywną – warunkową rekomendacją refundacyjną CADTH 2023 (draft) [130].

5 maja 2022 r. brytyjski NICE wydał pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Koselugo® w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u dzieci w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Dowody z badań klinicznych sugerują, że selumety nib jest skuteczny w zmniejszaniu objętości i wielkości nerwiakowłóknia spłotowatego (ang. *plexiform neurofibromas*, PN) w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą/wspomagającą (ang. *best supportive care*). Pomimo niepewności w modelowaniu ekonomicznym, komitet uznał, iż Koselugo® jest efektywną opcją terapeutyczną w niniejszej grupie pacjentów [101].

11 marca 2022 r. francuski HAS wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Koselugo® w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u dzieci w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Komitet uważa, iż korzyści kliniczne ze stosowania produktu Koselugo® (selumety nibu) są znaczne.

W dniu 15 sierpnia 2021 r. wprowadzono substancję czynną selumety nib na niemiecki rynek zgodnie z Regulamin G-BA (VerfO) [45]. Natomiast, 3 lutego 2022 r. niemiecki G-BA wydał pozytywną – czasową (okres obowiązywania uchwały do dn. 1 lipca 2023 r.) decyzję w zakresie finansowania ocenianej interwencji w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. G-BA określił zakres dodatkowych korzyści ze stosowania selumety nibu u pacjentów wieku od ≥ 3 lat do < 18 r.ż. z neurofibromatozą typu 1 [17, 46, 47], przy czym okres refundacji został ograniczony do dn. 1 lipca 2023 r., po czym nastąpi powtórna ocena leku.

W kwietniu 2023 r. kanadyjska agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację (draft) dla produktu leczniczego Koselugo® w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u dzieci w wieku 2-18 lat z neurofibromatozą typu 1 (NF1) pod warunkiem m.in. obniżenia ceny celem uzyskania efektywności kosztowej, czy wprowadzenia do analizy wpływu na budżet wskazanych przez Agencję modyfikacji. Komitet uznał, że we wnioskowanej populacji chorych istnieje znacząca niezaspokojona potrzeba zdrowotna, dla których nie są obecnie dostępne inne skuteczne metody leczenia. Zastosowanie selumety nibu może stanowić odpowiedź na wskazaną niezaspokojoną potrzebę u pacjentów z objawowymi, nieoperacyjnymi NF1 PN [130].

Natomiast australijski PBAC w listopadzie 2022 r. wydał negatywną rekomendację dla produktu leczniczego Koselugo® w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (PN) u dzieci w wieku 2-18 lat z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Wśród powodów decyzji wymieniono: proponowane ograniczenia dotyczące kryteriów kwalifikacji, zastosowany model ekonomiczny oraz oszacowania użyteczności. Pomimo wydania negatywnej decyzji, Agencja wskazuje na wysokie (istotne) korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia selumety nibem w docelowej populacji pacjentów [129].

AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na ocenę NICE. W Szkocji (SMC [123]) trwa obecnie postępowanie nad refundacją produktu leczniczego Koselugo®. Z kolei, na stronach PTAC/ PHARMAC nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Koselugo®. Jedynie PHARMAC wskazuje, że selumety nib nie spełnia kryteriów NPPA (ang. *Named Patient Pharmaceutical Assessment*) [131] w zakresie wczesnego dostępu do leczenia.

Należy podkreślić, iż AOTMiT umieścił produkt leczniczy Koselugo® (selumety nib) w wykazie technologii o wysokiej innowacyjności (TU), z dnia 25 lutego 2022 r. [9]. Minister Zdrowia opublikował aktualnie obowiązującą listę technologii o wysokim poziomie innowacyjności na podstawie wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności przygotowanego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,

na której znalazł się Koselugo® (selumety nib) w leczeniu pacjentów objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (PN) u dzieci w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) [72, 8, 9]. Szczegółowy opis technologii lekowej obejmujący kryteria włączenia do leczenia, dawkowanie leków, monitorowanie leczenia i zakres przekazywania informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych przedstawiony jest w postaci opisu programu lekowego [72].

4. KOMPARATOR

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [103, 111] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [4].

Zgodnie z wytycznymi AOTMIT, analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [103, 111].

Selumetynib (oceniana interwencja) jest selektywnym inhibitorem kinaz MEK 1/2 (ang. *mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2*), który blokuje działanie MEK i hamuje wzrost linii komórkowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK. Hamując działanie MEK, selumetynib powstrzymuje proliferację i przeżycie komórek nowotworowych z aktywacją szlaku RAF-MEK-ERK, a tym samym prowadzi do zahamowania wzrostu guza [24].

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla selumetynib wnioskowane wskazanie dotyczy dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), u których występują objawowe, nieoperacyjne nerwiakowłókniki splotowate (PN). Definicja wskazania została przyjęta zgodnie z proponowanym i zatwierdzonym przez Ministerstwo Zdrowia programem lekowym „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)” (załącznik 9.1). Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Koselugo® [24].

Produkt leczniczy Koselugo® (selumetynib) został umieszczony w najnowszym wykazie technologii o wysokiej innowacyjności (TLI) z 25 lutego 2022 r. [9]. Obecnie terapia selumetynibem nie jest finansowana ze środków publicznych w ramach WLR.

Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN są leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókniaków splotowatych [36]. Leczenie opiera się na kontroli objawów, w przypadku progresji do nowotworów złośliwych leczenie obejmuje chemioterapię, radioterapię lub leczenie chirurgiczne.

Według rekomendacji ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) w NF1 PN zalecanym leczeniem jest leczenie chirurgiczne w przypadku zmian kwalifikujących się do wycięcia oraz leczenie przeciwbólowe i objawowe [60]. Wytyczne PTOHD 2019 podkreślają, że ograniczenia leczenia chirurgicznego dużych guzów łagodnych (zabiegi okaleczające lub niemożliwe do wykonania ze względu na ciężkie powikłania, jak np. porażenie lub wiotki niedowład kończyny po usunięciu radykalnym guza obejmującego pęczek naczyniowo-nerwowy, dość częste wznovy miejscowe itp.) powodują, że większość pacjentów wymaga raczej uważnej obserwacji (*wait & watch*) niż agresywnej chirurgii, a tym samym również wskazują na brak leczenia przyczynowego pacjentów z NF1 PN [60].

Selumetynib jest pierwszym zarejestrowanym lekiem we wnioskowanej populacji pacjentów. Najnowsze wytyczne NICE z 2022 r. zalecają stosowanie ocenianej interwencji w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych związanych z NF1 u dzieci w wieku 3 lat i starszych. Ponadto, francuskie wytyczne (NF-France Network 2020) oraz wytyczne Grupy Roboczej ds. nerwiakowłókniaków splotowatych obejmujących struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (OPPN Working Group 2017) odnoszą się do wstępnych wyników fazy I badania z inhibitorem MEK (selumetynibem) wskazując na bardzo obiecujące wyniki, przy czym brak ostatecznych zaleceń wynika z faktu, iż badanie jest jeszcze trwające (brak ostatecznych wyników). A zatem, poza ocenianą interwencją, nie zostały zatwierdzone do obrotu żadne inne terapie w leczeniu nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1.

Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [111, 103].

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. [91], aktualnie u dzieci i młodzieży w ramach wspomagającego leczenia u chorych na nowotwory finansowane są następujące leki przeciwbólowe: chlorowoderek oksykodonu, fentanyl, ibuprofen, karbamazepina, ketoprofen¹ oraz gabapentyna.

W ramach Wykazu Leków Refundowanych (WLR) finansowane są także przeciwbólowe produkty lecznicze dedykowane pacjentom dorosłym z bólem nowotworowym: pregabalina, tapentadol, chlorowoderek naloksonu + chlorowoderek oksykodonu [91]. Populacja dorosłych nie stanowi jednak przedmiotu niniejszej analizy.

Dodatkowo, zgodnie z raportem AOTMiT z dnia 16 lutego 2022 r. („Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022”), leki przeciwbólowe dla pacjentów z NF1 PN mogą być również finansowane w ramach lecznictwa szpitalnego [8].

[REDACTED], poniżej uwzględniono tylko leki najczęściej stosowane u pacjentów z NF1 PN (według danych z badania rejestracyjnego SPRINT faza II, podgrupa 1 oraz [REDACTED]) tj. paracetamol, ibuprofen, gabapentynę, chlorowoderek oksykodonu oraz diazepam.

¹ Ketoprofen jest wskazany do stosowania u dzieci młodzieży powyżej 15 roku życia.

Leki przeciwbólowe	Substancja czynna	WLR	Uzasadnienie
	Paracetamol	✘	Brak refundacji. Koszty leku po stronie pacjenta.
	Ibuprofen	✔	Refundacja w ramach WLR. Lek należy do NLPZ [REDACTED].
Leki przeciwbólowe	Gabapentyna	✔	[REDACTED]
	Chlorowodorek oksykodonu	✔	Refundacja w ramach WLR.
	Diazepam	✘	Brak refundacji dla pacjentów z NF1 PN.

WLR: wykaz leków refundowanych

Obecnie jedynymi dostępnymi, finansowanymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 PN są leki przeciwbólowe, które nie wpływają bezpośrednio na samą chorobę, a jedynie na uśmierzanie bólu [91].

Podsumowanie wyboru technologii alternatywnej

Rozpatrywaną technologią alternatywną dla selumetynibu jest zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC), rozumianego jako naturalny przebieg choroby, w ramach którego stosuje się leczenie bólu. Mając na uwadze dane z badania rejestracyjnego SPRINT [REDACTED] uwzględniono leki przeciwbólowe najczęściej stosowane u pacjentów z NF1 PN, tj. paracetamol, ibuprofen, gabapentynę, chlorowodorek oksykodonu oraz diazepam.

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, statusu refundacyjnego w Polsce oraz [REDACTED] wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji (dla dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z NF1, u których występują objawowe, nieoperacyjne PN) jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) rozumiane jako naturalny przebieg choroby, w ramach którego stosuje się leczenie bólu. Z uwagi na brak skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu nie istnieje zatem aktywny komparator. Leki przeciwbólowe to aktualnie jedyne leki finansowane ze środków publicznych u pacjentów z NF1 PN.

Powyższy wybór jest zgodny z argumentami przytoczonymi przez AOTMiT w raporcie z dnia 16 lutego 2022 r. („Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022”) oraz w rekomendacji NICE 2022, które wskazywały, że z uwagi na brak skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu brak aktywnego komparatora jest uzasadniony [8, 89].

4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu pacjentów z NF1 PN przedstawiono w rozdziale 9.2, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. [91].

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę wybranych leków przeciwbólowych (tj. najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych i/lub objętych refundacją w leczeniu bólu nowotworowego u dzieci i młodzieży):

- Paracetamol (Paracetamol Accord®, 500 mg tabletki)
- Ibuprofen (Ibuprofen Hasco®, 200 mg kapsułki miękkie) stosowany w populacji pacjentów powyżej 6 roku życia;
- Gabapentyna (Gabapentin Teva®, 300 mg kapsułki twarde);
- Chlorowodorek oksykodonu (Oxydolor® 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu);
- Diazepam (Neorelium®, 5 mg tabletki powlekane)
- Fentanyl (PecFent® 100 ml/dawkę, aerozol do nosa, roztwór);
- Ketoprofenum (Ketokaps Med.®, 100 mg, kapsułki, miękkie).

Tabela 20. Charakterystyka technologii alternatywnej: Paracetamol (Paracetamol Accord®, 500 mg tabletki) [94]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Paracetamol
Postać farmaceutyczna	Tabletka Biała niepowlekana tabletka w kształcie kapsułki, z linią podziału i oznaczeniem " B" i "T" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Uwaga: Długość, szerokość i grubość tabletki wynoszą odpowiednio: 16,50 ± 0,20 mm, 8,20 ± 0,20 mm oraz 5,10 ± 0,30 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	ATC: N02B E01; Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy.
Mechanizm działania	Paracetamol jest skutecznym środkiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym, nie wykazuje jednak działania przeciwzapalnego. Głównym działaniem paracetamolu jest hamowanie cyklooksygenazy, enzymu ważnego w syntezie prostaglandyn. Cyklooksygenaza w ośrodkowym układzie nerwowy jest bardziej wrażliwa na paracetamol niż cyklooksygenaza obwodowa, co tłumaczy działanie przeciwgorączkowe i przeciwbólowe paracetamolu, bez widocznej obwodowej aktywności przeciwzapalnej.
Wskazania do stosowania	Objawowe leczenie bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i (lub) gorączki.
Dawkowanie	<i>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat (> 55 kg masy ciała)</i> Jednorazowo 1 do 2 tabletek (500-1000 mg paracetamolu), do 6 tabletek (3000 mg paracetamolu) w ciągu 24 godzin. <i>Dzieci i młodzież w wieku do 15 lat</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ 6-9 lat: jednorazowo pół tabletki (250 mg paracetamolu), do 4-6 razy w ciągu 24 godzin. ○ 9-12 lat: jednorazowo 1 tabletki (500 mg paracetamolu), do 3-4 razy w ciągu 24 godzin. ○ 12-15 lat: jednorazowo 1 tabletki (500 mg paracetamolu), do 4-6 razy w ciągu 24 godzin. <ul style="list-style-type: none"> • Tabletki paracetamolu nie są odpowiednie dla dzieci w wieku poniżej 6 lat. • Odstęp między dawkami powinien wynosić co najmniej 4 godziny. • Nie stosować w połączeniu z innymi produktami zawierającymi paracetamol. • Nie należy przekraczać zalecanej dawki ze względu na ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby • Niższa częstość podawania leku dotyczy najmłodszych dzieci (dolny limit wieku) w odpowiedniej grupie wiekowej. • W zależności od wystąpienia objawów (gorączka i ból), dozwolone jest wielokrotne podawanie. • Jeśli ból utrzymuje się dłużej niż 5 dni lub gdy gorączka utrzymuje się dłużej niż 3 dni, objawy nasilą się lub pojawiają się inne objawy, należy przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem. • Przyjmowanie paracetamolu z jedzeniem i picciem nie ma wpływu na skuteczność

Informacje	Dane
	<p>produktu leczniczego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niewydolności nerek dawka powinna zostać zmniejszona. • U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta można zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami. • Nie należy stosować skutecznej dawki dobowej większej niż 60 mg paracetamolu/kg mc./dobę. Dawka dobowa w następujących sytuacjach nie powinna przekazywać 2 g paracetamolu na dobę: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby dorosłe o masie ciała mniejszej niż 50 kg, ○ łagodna lub umiarkowana niewydolność wątroby, zespół Gilberta (rodzina niehemolityczna żółtaczka), ○ odwodnienie, ○ długotrwałe niedożywienie.
Sposób podawania	<p>Podanie doustne.</p> <p>Tabletkę należy popić dużą ilością wody. Ewentualnie rozpuścić tabletkę w szklance wody i dobrze wymieszać przed wypiciem.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Szybkość wchłaniania paracetamolu może zostać zwiększona przez metoklopramid lub domperidon, a zmniejszona przez kolestyraminę. Działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych pochodnych kumaryny może ulec nasileniu podczas długotrwałego, codziennego stosowania paracetamolu w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia. Sporadycznie przyjmowane dawki nie mają istotnego wpływu.</p> <p>Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie, a zatem może wchodzić w interakcje z lekami metabolizowanymi w obrębie tego samego szlaku metabolicznego lub lekami indukującymi lub hamującymi ten szlak metaboliczny. Długotrwałe spożycie alkoholu lub przyjmowanie leków, które indukują enzymy wątrobowe, takich jak ryfampicyna, barbiturany, niektóre leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon) oraz ziele dziurawca może zwiększyć hepatotoksyczność paracetamolu w wyniku zwiększonego i szybkiego powstawania toksycznych metabolitów. Dlatego konieczne jest zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania z lekami indukującymi enzymy.</p> <p>Probenecyd blokuje wiązanie paracetamolu z kwasem glukuronowym, prowadząc do około dwukrotnego zmniejszenia klirensu paracetamolu. U pacjentów leczonych równocześnie probenecydem należy zmniejszyć dawki paracetamolu.</p> <p>Paracetamol może zwiększać stężenie chloramfenikolu w osoczu.</p> <p>Podczas długotrwałego, jednoczesnego stosowania paracetamolu i zydowudyny często występuje neutropenia, która jest prawdopodobnie związana ze zmniejszeniem metabolizmu zydowudyny.</p> <p>Salicylamid może wydłużyć okres półtrwania paracetamolu.</p> <p>Izoniazyd zmniejsza klirens paracetamolu, co może powodować nasilenie jego działania i (lub) toksyczności, poprzez hamowanie metabolizmu paracetamolu w wątrobie.</p> <p>Paracetamol może zmniejszać biodostępność lamotryginy, z ewentualnym osłabieniem jej działania, ze względu na możliwość indukowania jej metabolizmu w wątrobie.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na paracetamol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Informacje	Dane																																																									
Działania niepożądane	Podczas stosowania dawek terapeutycznych mogą wystąpić nieliczne działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).																																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Częstość występowania</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td>Rzadko</td> <td>Agranulocytoza (długotrwałe stosowanie), trombocytopenia, plamica małopłytkowa, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia płytek krwi, zaburzenia komórek macierzystych</td> </tr> <tr> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Pancytopenia</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td>Rzadko</td> <td>Nadwrażliwość (z wyłączeniem obrzęku naczynioruchowego)</td> </tr> <tr> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy, trudności z oddychaniem, nadmierna potliwość, nudności, niedociśnienie, wstrząs, reakcja anafilaktyczna) wymagająca przerwania leczenia</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Hipoglikemia</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia psychiczne</td> <td>Rzadko</td> <td>Depresja (nie określono inaczej - NOS), dezorientacja, omamy</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Rzadko</td> <td>Drżenie (NOS), bóle głowy (NOS)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia oka</td> <td>Rzadko</td> <td>Zaburzenia widzenia</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia serca</td> <td>Rzadko</td> <td>Obrzęk</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Skurcz oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i inne NLPZ</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td>Rzadko</td> <td>Krwotok (NOS), ból brzucha (NOS), biegunka (NOS), nudności, wymioty</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</td> <td>Rzadko</td> <td>Nieprawidłowa czynność wątroby, niewydolność wątroby, martwica wątroby, żółtaczką</td> </tr> <tr> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Hepatotoksyczność</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td> <td></td> <td>Podanie 6 g paracetamolu może doprowadzić do uszkodzenia wątroby (u dzieci: powyżej 140 mg/kg mc.); większe dawki powodują nieodwracalną martwicę wątroby.</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Świąd, wysypka, pocenie się, plamica, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka</td> </tr> <tr> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia nerek i dróg moczowych</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Ostra uogólniona osutka krostkowa, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, choroby skóry wywołane lekami, zespół Stevensa-Johnsona</td> </tr> <tr> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Jałowy ropomocz (mętny moc) i objawy niepożądane ze strony nerek (ciężka niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, krwiomocz, bezmocz)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</td> <td>Rzadko</td> <td>Zawroty głowy (z wyjątkiem zaburzeń równowagi), złe samopoczucie, gorączka, nadmierne uspokojenie, interakcje z lekami (NOS)</td> </tr> <tr> <td>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</td> <td>Rzadko</td> <td>Przedawkowanie i zatrucia</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Agranulocytoza (długotrwałe stosowanie), trombocytopenia, plamica małopłytkowa, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia płytek krwi, zaburzenia komórek macierzystych	Bardzo rzadko	Pancytopenia	Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość (z wyłączeniem obrzęku naczynioruchowego)	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy, trudności z oddychaniem, nadmierna potliwość, nudności, niedociśnienie, wstrząs, reakcja anafilaktyczna) wymagająca przerwania leczenia	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia	Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Depresja (nie określono inaczej - NOS), dezorientacja, omamy	Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Drżenie (NOS), bóle głowy (NOS)	Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia	Zaburzenia serca	Rzadko	Obrzęk	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i inne NLPZ	Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Krwotok (NOS), ból brzucha (NOS), biegunka (NOS), nudności, wymioty	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby, niewydolność wątroby, martwica wątroby, żółtaczką	Bardzo rzadko	Hepatotoksyczność	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Podanie 6 g paracetamolu może doprowadzić do uszkodzenia wątroby (u dzieci: powyżej 140 mg/kg mc.); większe dawki powodują nieodwracalną martwicę wątroby.	Rzadko	Świąd, wysypka, pocenie się, plamica, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka	Bardzo rzadko	Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, choroby skóry wywołane lekami, zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	Jałowy ropomocz (mętny moc) i objawy niepożądane ze strony nerek (ciężka niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, krwiomocz, bezmocz)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Zawroty głowy (z wyjątkiem zaburzeń równowagi), złe samopoczucie, gorączka, nadmierne uspokojenie, interakcje z lekami (NOS)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko	Przedawkowanie i zatrucia
	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane																																																							
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Agranulocytoza (długotrwałe stosowanie), trombocytopenia, plamica małopłytkowa, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia płytek krwi, zaburzenia komórek macierzystych																																																							
		Bardzo rzadko	Pancytopenia																																																							
	Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość (z wyłączeniem obrzęku naczynioruchowego)																																																							
		Bardzo rzadko	Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy, trudności z oddychaniem, nadmierna potliwość, nudności, niedociśnienie, wstrząs, reakcja anafilaktyczna) wymagająca przerwania leczenia																																																							
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia																																																							
	Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Depresja (nie określono inaczej - NOS), dezorientacja, omamy																																																							
	Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Drżenie (NOS), bóle głowy (NOS)																																																							
	Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia																																																							
	Zaburzenia serca	Rzadko	Obrzęk																																																							
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i inne NLPZ																																																							
	Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Krwotok (NOS), ból brzucha (NOS), biegunka (NOS), nudności, wymioty																																																							
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby, niewydolność wątroby, martwica wątroby, żółtaczką																																																							
		Bardzo rzadko	Hepatotoksyczność																																																							
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Podanie 6 g paracetamolu może doprowadzić do uszkodzenia wątroby (u dzieci: powyżej 140 mg/kg mc.); większe dawki powodują nieodwracalną martwicę wątroby.																																																							
Rzadko		Świąd, wysypka, pocenie się, plamica, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka																																																								
Bardzo rzadko		Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych																																																								
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, choroby skóry wywołane lekami, zespół Stevensa-Johnsona																																																								
	Bardzo rzadko	Jałowy ropomocz (mętny moc) i objawy niepożądane ze strony nerek (ciężka niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, krwiomocz, bezmocz)																																																								
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Zawroty głowy (z wyjątkiem zaburzeń równowagi), złe samopoczucie, gorączka, nadmierne uspokojenie, interakcje z lekami (NOS)																																																								
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Rzadko	Przedawkowanie i zatrucia																																																								
Podmiot	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.																																																									

Informacje	Dane
odpowiedzialny	ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: 23379
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	30 sierpnia 2016
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	-
Status refundacyjny w Polsce	Paracetamol nie jest substancją czynną refundowaną w Polsce.

Tabela 21. Charakterystyka technologii alternatywnej: Ibuprofen (Ibuprofen Hasco®, 200 mg, kapsułki miękkie) [26]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Ibuprofen
Postać farmaceutyczna	Kapsułka miękka. Kapsułki owalne, przezroczyste, barwy zielonej, szczelnie wypełnione roztworem, o gładkiej i lśniącej powierzchni.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: M01AE01; leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego
Mechanizm działania	Mechanizm działania ibuprofenu, podobnie jak innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn i w mniejszym stopniu – tromboksanu i prostacyklin - poprzez hamowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy. Ibuprofen wykazuje także zdolność odwracalnego zahamowania agregacji płytek krwi.
Wskazania do stosowania	Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego: <ul style="list-style-type: none"> ○ bóle głowy (w tym także migreny) ○ bóle zębów ○ bóle mięśniowe, stawowe i kostne ○ bóle po urazach ○ nerwobóle ○ bóle towarzyszące przeziębieniu i grypie. Bolesne miesiączkowanie. Stany gorączkowe różnego pochodzenia (między innymi w przebiegu grypy, przeziębienia lub innych chorób zakaźnych). Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów).
Dawkowanie*	Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów. Dawka ibuprofenu zależy od wieku pacjenta i masy ciała. Produkt leczniczy przeznaczony dla pacjentów o masie ciała powyżej 20 kilogramów (w wieku około 6 lat)**

Informacje	Dane										
	<p><u>Bóle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i gorączka</u></p> <p><i>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat (≥40 kg):</i></p> <p>Dawka początkowa od 200 mg do 400 mg ibuprofenu (1 - 2 kapsułki). Potem w razie potrzeby 200 mg do 400 mg (1 – 2 kapsułki) co 4 (dla dawki 200 mg) do 6 godzin (dla dawki 400 mg). Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg.</p> <p>Dawkowanie w bólach migrenowych powinno być następujące: 400 mg (2 kapsułki) podawane w pojedynczej dawce, jeżeli to konieczne 400 mg podawane w odstępach co 4 do 6 godzin. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg.</p> <p><i>Dzieci w wieku 6-12 lat (> 20 kg):</i></p> <p>Dzieci w wieku 6-9 lat (20-29 kg): dawka dobową wynosi zwykle 20 mg/kg masy ciała w dawkach podzielonych, dawka początkowa 200 mg (1 kapsułka). Potem w razie potrzeby 1 kapsułka co 8 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 600 mg ibuprofenu (3 kapsułki).</p> <p>Dzieci w wieku 10-12 lat (30-39 kg): dawka początkowa 200 mg (1 kapsułka). Potem w razie potrzeby 1 kapsułka co 6 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 800 mg ibuprofenu (4 kapsułki).</p> <p><u>Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów)</u></p> <p><i>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:</i></p> <p>Zwykle stosowana dawka to 400-600 mg (2-3 kapsułki) 3 razy na dobę. Dawka podtrzymująca 600- 1200 mg (3-6 kapsulek) może być skuteczna u niektórych pacjentów. W okresie zaostrzenia dawka może zostać zwiększona do maksymalnej 2400 mg w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Po uzyskaniu poprawy klinicznej dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki skutecznej.</p> <p><i>Dzieci w wieku 6-12 lat w młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów:</i></p> <p>Zalecana dawka to 20 mg/kg masy ciała do 40 mg/kg masy ciała na dobę w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Po uzyskaniu poprawy dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki skutecznej.</p> <p>Jeśli, mimo stosowania produktu leczniczego, stan pacjenta pogarsza się, powinien on skontaktować się z lekarzem</p>										
Sposób podawania	<p>Podanie doustne.</p> <p>Produkt leczniczy stosuje się podczas lub po posiłkach. Działanie produktu leczniczego może się opóźnić w przypadku przyjęcia wkrótce po posiłku. Jeśli tak się stanie, nie należy przyjmować więcej produktu leczniczego niż zalecane w punkcie 4.2 lub przed upływem właściwej przerwy pomiędzy dawkami</p>										
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="506 1444 743 1493">Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z:</th> <th data-bbox="743 1444 1370 1493">Możliwe skutki:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="506 1493 743 1608">Inne NLPZ, w tym salicylany</td> <td data-bbox="743 1493 1370 1608">Jednoczesne stosowanie kilku NLPZ może zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia ze względu na synergistyczne działanie. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi NLPZ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="506 1608 743 1696">Glikozydy nasercowe (np. digoksyna)</td> <td data-bbox="743 1608 1370 1696">Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi glikozydy nasercowe np. digoksyną może zwiększać stężenie tych leków w surowicy krwi. Zaleca się monitorowanie digoksyny w surowicy krwi.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="506 1696 743 1776">Kortykosteroidy</td> <td data-bbox="743 1696 1370 1776">Kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych, głównie w obrębie przewodu pokarmowego (owrzodzenie lub krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="506 1776 743 1936">Leki przeciwplatek</td> <td data-bbox="743 1776 1370 1936">Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można</td> </tr> </tbody> </table>	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z:	Możliwe skutki:	Inne NLPZ, w tym salicylany	Jednoczesne stosowanie kilku NLPZ może zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia ze względu na synergistyczne działanie. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi NLPZ	Glikozydy nasercowe (np. digoksyna)	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi glikozydy nasercowe np. digoksyną może zwiększać stężenie tych leków w surowicy krwi. Zaleca się monitorowanie digoksyny w surowicy krwi.	Kortykosteroidy	Kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych, głównie w obrębie przewodu pokarmowego (owrzodzenie lub krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego)	Leki przeciwplatek	Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można
Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z:	Możliwe skutki:										
Inne NLPZ, w tym salicylany	Jednoczesne stosowanie kilku NLPZ może zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia ze względu na synergistyczne działanie. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi NLPZ										
Glikozydy nasercowe (np. digoksyna)	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi glikozydy nasercowe np. digoksyną może zwiększać stężenie tych leków w surowicy krwi. Zaleca się monitorowanie digoksyny w surowicy krwi.										
Kortykosteroidy	Kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych, głównie w obrębie przewodu pokarmowego (owrzodzenie lub krwawienie w obrębie przewodu pokarmowego)										
Leki przeciwplatek	Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można										

Informacje	Dane
	ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczyć działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego
Leki przeciwzakrzepowe	NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna.
Fenytoina, lit	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi fenytoinę lub lekami zawierającymi lit może zwiększać stężenie tych leków w surowicy krwi. Weryfikacja stężenia fenytoiny lub litu w surowicy nie jest rutynowo wymagana w przypadku krótkotrwałego stosowania (maksymalnie przez 4 dni).
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI)	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego
Probenecyd i sulfinyprazon	Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinyprazon mogą opóźnić wydalanie ibuprofenu
Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki beta-adrenolityczne oraz antagoniści angiotensyny II	NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych. U niektórych pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub osoby w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek), jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów angiotensyny II oraz preparatów hamujących cyklooksigenazę może doprowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym do wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest jednak zwykle odwracalna. Z tego względu, jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności, w szczególności u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić, ponadto należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po włączeniu leczenia skojarzonego, a następnie okresowe jej weryfikowanie
Diuretyki oszczędzające potas	Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ibuprofen Hasco oraz diuretyków oszczędzających potas może prowadzić do wystąpienia hiperkaliemii (zaleca się sprawdzenie stężenia potasu w surowicy krwi)
Metotreksat	Podanie produktu leczniczego Ibuprofen Hasco w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i nasilenia jego działania toksycznego.
Cyklosporyna	Ryzyko działania uszkadzającego nerki wskutek podania cyklosporyny jest zwiększone w przypadku jednoczesnego podania niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Tego działania nie można również wykluczyć w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i ibuprofenu.
Takrolimus	Ryzyko działania nefrotoksycznego ulega zwiększeniu w przypadku jednoczesnego zastosowania tych dwóch produktów leczniczych.
Zydowudyna	Istnieją dane wskazujące na zwiększone ryzyko krwawienia do stawu oraz powstawania krwiaków u HIV-dodatnich hemofilików otrzymujących jednoczesne leczenie zydowudyną i ibuprofenem.
Pochodne sulfonilomocznika	Badania kliniczne wykazały interakcję pomiędzy niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi a lekami 8 przeciw cukrzycowymi (pochodnymi sulfonilomocznika). Choć dotychczas nie opisano interakcji pomiędzy ibuprofenem a pochodnymi sulfonilomocznika, zapobiegawczo zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.
Antybiotyki z grupy chinolonów	Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Informacje	Dane																									
Działania niepożądane	<p>Wykaz poniższych działań niepożądanych zawiera wszystkie działania niepożądane, zaobserwowane podczas leczenia ibuprofenem, również te występujące po długotrwałej terapii dużymi dawkami, stosowanej u pacjentów z chorobą reumatyczną.</p> <p>W odniesieniu do poniższych reakcji niepożądanych na produkt leczniczy, należy pamiętać, że są one w zdecydowanej większości zależne od dawki, a ich występowanie jest indywidualnie zmienne.</p> <p>Najczęściej obserwowane reakcje niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Wystąpić mogą owrzodzenia, perforacja czy krwawienie z przewodu pokarmowego, niekiedy o skutku śmiertelnym, w szczególności u osób w podeszłym wieku.</p> <p>Po podaniu ibuprofenu opisywano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęcia z oddawaniem gazów, zaparcia, niestrawności, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna. Mniej często obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest w szczególności zależne od zakresu dawek oraz od czasu stosowania ibuprofenu.</p> <p>W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę) może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętnicznych incydentów zatorowo0-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu). Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p>																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Częstość występowania</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zaburzenia serca</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi objawami mogą być gorączka, ból gardła, owrzodzenia jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, osłabienie znacznego stopnia, krwawienia z nosa oraz wylewy podskórne. Podczas długotrwałej terapii należy regularnie weryfikować wskaźniki morfologii krwi.</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Niezbyt często</td> <td>ból głowy, senność, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, rozdrażnienie lub zmęczenie.</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia oka</td> <td>Niezbyt często</td> <td>zaburzenia widzenia</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia ucha i błędnika</td> <td>Rzadko</td> <td>szumy uszne</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td>Często</td> <td>zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, zaparcia i niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego, mogące prowadzić w wyjątkowych przypadkach do niedokrwistości.</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>owrzodzenia przewodu pokarmowego, potencjalnie z krwawieniem i perforacją. Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroba Crohna, zapalenie błony śluzowej żołądka.</td> </tr> <tr> <td>Bardzo rzadko</td> <td>zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń jelita. Pacjenta należy poinformować, by w przypadku wystąpienia ostrego bólu nadbrzusza, smolistych stolców lub krwawych wymiotów odstawił produkt leczniczy i natychmiast zgłosił się do lekarza</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi objawami mogą być gorączka, ból gardła, owrzodzenia jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, osłabienie znacznego stopnia, krwawienia z nosa oraz wylewy podskórne. Podczas długotrwałej terapii należy regularnie weryfikować wskaźniki morfologii krwi.	Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	ból głowy, senność, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, rozdrażnienie lub zmęczenie.	Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia	Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	szumy uszne	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, zaparcia i niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego, mogące prowadzić w wyjątkowych przypadkach do niedokrwistości.	Niezbyt często	owrzodzenia przewodu pokarmowego, potencjalnie z krwawieniem i perforacją. Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroba Crohna, zapalenie błony śluzowej żołądka.	Bardzo rzadko	zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń jelita. Pacjenta należy poinformować, by w przypadku wystąpienia ostrego bólu nadbrzusza, smolistych stolców lub krwawych wymiotów odstawił produkt leczniczy i natychmiast zgłosił się do lekarza
	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane																							
	Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	kołatanie serca, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego																							
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza). Pierwszymi objawami mogą być gorączka, ból gardła, owrzodzenia jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, osłabienie znacznego stopnia, krwawienia z nosa oraz wylewy podskórne. Podczas długotrwałej terapii należy regularnie weryfikować wskaźniki morfologii krwi.																							
	Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	ból głowy, senność, zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, rozdrażnienie lub zmęczenie.																							
	Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia																							
	Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	szumy uszne																							
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, zaparcia i niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego, mogące prowadzić w wyjątkowych przypadkach do niedokrwistości.																							
		Niezbyt często	owrzodzenia przewodu pokarmowego, potencjalnie z krwawieniem i perforacją. Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroba Crohna, zapalenie błony śluzowej żołądka.																							
Bardzo rzadko		zapalenie przełyku, zapalenie trzustki, tworzenie się przeponopodobnych zwężeń jelita. Pacjenta należy poinformować, by w przypadku wystąpienia ostrego bólu nadbrzusza, smolistych stolców lub krwawych wymiotów odstawił produkt leczniczy i natychmiast zgłosił się do lekarza																								

Informacje	Dane		
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	uszkodzenia tkanki nerki (martwica brodawek) oraz zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi.
		Bardzo rzadko	obrzęki, w szczególności z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością nerek, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, któremu towarzyszy ostra niewydolność nerek. Z tego względu należy regularnie weryfikować czynność nerek.
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielenie się naskórka. W wyjątkowych przypadkach, podczas zakażenia wirusem ospy wietrznej mogą wystąpić ciężkie zakażenia skóry i powikłania dotyczące tkanek miękkich
		Częstość nieznana	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcje nadwrażliwości na światło
	Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	nadciśnienie tętnicze
	Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości z wysypką skórą i świądem, jak również napady duszności (możliwe wystąpienie w połączeniu ze spadkiem ciśnienia tętniczego). Pacjenta należy poinformować by w takim przypadku natychmiast powiadomił lekarza i nie przyjmował więcej produktu leczniczego
		Bardzo rzadko	ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości. Mogą one wystąpić jako obrzęk twarzy, obrzęk języka, obrzęk wewnętrzny krtani z upośledzeniem drożności dróg oddechowych, niewydolności oddechowej, przyspieszenia czynności serca, spadku ciśnienia krwi, do zagrażającego życiu wstrząsu włącznie. Jeśli wystąpi jeden z powyższych objawów, co może zdarzyć się już po pierwszym zastosowaniu produktu leczniczego, konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarska.
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby.
	Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	reakcje psychiczne, depresja
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	zakażenia związane ze stanami będącymi przyczyną stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. wystąpienie martwiczego zapalenia powięzi). Jeśli podczas stosowania ibuprofenu wystąpią lub nasilą się objawy zakażenia, pacjentowi należy zalecić niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza. Należy ocenić, czy istnieją wskazania do zastosowania leczenia przeciwnieinfekcyjnego (antybiotykoterapia). Podczas stosowania ibuprofenu obserwowano objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką lub zaburzeniami świadomości.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na ibuprofen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Nie stosować u osób, u których w trakcie leczenia kwasem acetylosalicylowym lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) występowały w przeszłości jakiegokolwiek objawy alergii w postaci zapalenia błony śluzowej nosa, pokrzywki lub astmy oskrzelowej; Perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, związane z uprzednim leczeniem NLPZ; Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, lub też 		

Informacje	Dane
	<p>krwawienie z przewodu pokarmowego (przebyte poważne krwawienia lub więcej niż jeden epizod owrzodzeń lub krwawień).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka niewydolność wątroby lub nerek; • Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA) lub choroba naczyń wieńcowych; • Skaza krwotoczna; • Nie stosować w III trymestrze ciąży; • Krwawienie mózgowo-naczyniowe lub inne czynne krwawienie; • Dzieci w wieku poniżej 6 lat o masie ciała poniżej 20 kg; • Znaczne odwodnienie (spowodowane wymiotami, biegunką lub niewystarczającym nawodnieniem); • Dyschemopoeza nieznanego pochodzenia.
Podmiot odpowiedzialny	„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A. 51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: 17862
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	22 lutego 2011 r.; 15 października 2015 r.
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	-
Status refundacyjny w Polsce	Grupa limitowa: 141.1, Niesteroidowe leki przeciwwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postaci farmaceutyczne [91]

*Nie przedstawiono dawkowania w bolesnym miesiączkowaniu, gdyż nie jest to objaw choroby NF1 PN. Nie przedstawiono dawkowania dla osób w podeszłym wieku, gdyż nie jest to populacja objęta we wnioskowaniu. ** dodatkowo nieobjęty refundacją dla młodszych dzieci powyżej 3 miesiąca życia np.: lbufen dla dzieci o smaku malinowym, 100 mg/5 ml, zawiesina doustna [56];

Tabela 22. Charakterystyka technologii alternatywnej: Gabapentyna (Gabapentin Teva®, 300 mg kapsułki twarde) [25]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Gabapentyna
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda, 300 mg Twarda żelatynowa kapsułka z pomarańczowym wieczkiem i korpusem, wypełniona białym lub białawym proszkiem w małych skupiskach. Na wieczku i korpusie wydrukowane są numery „93” i „39”.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: N03AX12; inne leki przeciwpadaczkowe
Mechanizm działania	Szczegółowy mechanizm działania gabapentyny nie jest znany. Gabapentyna pod względem budowy chemicznej podobna jest do neurotransmitera GABA (kwas gamma-aminomasłowy), lecz mechanizm jej działania różni się od mechanizmu działania innych substancji czynnych wchodzących w interakcję z synapsami GABA-ergicznymi: walproinianu, barbituranów, benzodiazepin, inhibitorów transaminazy GABA, inhibitorów wychwytu GABA, agonistów GABA oraz prekursorów GABA. Badania in vitro, w których wykorzystywano znakowaną gabapentynę, wskazały nowe peptydowe miejsce wiązania w tkance mózgowej

Informacje	Dane
	<p>szczura, między innymi w obrębie kory nowej i hipokampa, co może mieć związek z działaniem przeciwdrgawkowym i przeciwbólowym gabapentyny i jej pochodnych strukturalnych. Miejsce wiązania gabapentyny zostało zidentyfikowane w obrębie podjednostki alfa2-delta kanałów wapniowych bramkowanych napięciem.</p> <p>Gabapentyna w klinicznie istotnych stężeniach nie wiąże się w mózgu z innymi typowymi receptorami leków lub neurotransmiterów, takimi jak receptor GABA_A, GABA_B, benzodiazepinowy, glutaminianowy, glicynowy czy N-metylo-D-asparaginianowy.</p> <p>W warunkach in vitro gabapentyna nie wchodzi w interakcje z kanałami sodowymi, w czym różni się od fenytoiny i karbamazepiny. W niektórych układach doświadczalnych in vitro gabapentyna częściowo osłabia reakcje na agonistę glutaminianu N-metylo-D-asparaginian (NMDA), jednak tylko w stężeniach większych niż 100 µM, których w warunkach in vivo się nie osiąga. Gabapentyna nieznacznie zmniejsza uwalnianie neurotransmiterów monoaminowych w warunkach in vitro.</p> <p>Podawanie gabapentyny szczurom zwiększa obrót GABA w kilku obszarach mózgu w sposób podobny jak walproinian sodu, choć w innych regionach. Nie ustalono znaczenia opisanych kierunków działań gabapentyny dla efektu przeciwdrgawkowego. U zwierząt gabapentyna szybko przenika do mózgu, zapobiegając napadom wywołanym maksymalnymi elektrowstrząsami, związkami chemicznymi wywołującymi drgawki, w tym inhibitorami syntezy GABA, oraz w genetycznych modelach napadów.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Produkt Gabagamma® jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Padaczki: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie wspomagające napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych; ○ W monoterapii napadów częściowych i wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej; • Obwodowego bólu neuropatycznego np. bolesna neuropatia cukrzycowa, czy nerwoból po przebyłym półpaścu u dorosłych
Dawkowanie*	<p>Schemat ustalania dawki w przypadku rozpoczęcia leczenia, dla wszystkich wskazań:</p> <p>Dzień 1 – 300 mg raz na dobę;</p> <p>Dzień 2 – 300 mg dwa razy na dobę;</p> <p>Dzień 3 – 300 mg trzy razy na dobę.</p> <p>Padaczka</p> <p>Padaczka zwykle wymaga długotrwałego leczenia. Dawkowanie ustala lekarz prowadzący zależnie od indywidualnej tolerancji i skuteczności.</p> <p>Dorośli i młodzież:</p> <p>W badaniach klinicznych skuteczny zakres dawek wynosił od 900 do 3600 mg/dobę. Leczenie można rozpocząć od zwiększania dawki lub podając 300 mg trzy razy na dobę w pierwszym dniu leczenia. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na lek i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę. U niektórych pacjentów wskazane może być wolniejsze zwiększanie dawki gabapentyny. Minimalny czas do osiągnięcia dawki 1800 mg/dobę wynosi 1 tydzień, do dawki 2400 mg/dobę – łącznie dwa tygodnie, a do dawki 3600 mg/dobę – łącznie trzy tygodnie. Dawki do 4800 mg/dobę były dobrze tolerowane w długoterminowych otwartych badaniach klinicznych. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp między dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin, by zapobiec napadom przelomowym.</p> <p>Dzieci w wieku 6 lat i starsze:</p> <p>Dawka początkowa powinna wynosić od 10 do 15 mg/kg mc./dobę. Dawka skuteczna</p>

Informacje	Dane
	<p>osiągana jest przez stopniowe zwiększanie dawki przez około trzy dni. Dawka skuteczna gabapentyny u dzieci w wieku 6 lat i starszych wynosi 25 do 35 mg/kg mc./dobę. Dawki do 50 mg/kg mc./dobę były dobrze tolerowane w długoterminowym badaniu klinicznym. Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki pojedyncze, przy czym maksymalny odstęp między dawkami nie powinien być dłuższy niż 12 godzin.</p> <p>Nie jest konieczne monitorowanie stężenia gabapentyny w osoczu w celu optymalizacji leczenia gabapentyną. Ponadto gabapentynę można stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi bez obawy o zmianę stężenia w osoczu samej gabapentyny lub stężenia w surowicy innych leków przeciwpadaczkowych.</p> <p><i>Informacja wspólna dla wszystkich wskazań do stosowania</i></p> <p>U pacjentów w złym stanie ogólnym, tzn. z małą masą ciała, u pacjentów po przeszczepie itp., dawkowanie należy zwiększać wolniej, stosując mniejsze dawki albo wydłużając odstęp między kolejnym zwiększeniem dawki dobowej.</p>
Sposób podawania	<p>Lek przeznaczony do stosowania doustnego.</p> <p>Gabapentynę można przyjmować niezależnie od posiłków. Lek należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>W badaniu u zdrowych ochotników (N=12), którym 2 godziny przed podaniem 600 mg gabapentyny w kapsułce podawano 60 mg morfiny w kapsułce o kontrolowanym uwalnianiu, średnia wartość AUC dla gabapentyny zwiększyła się o 44% w porównaniu do AUC dla gabapentyny podawanej bez morfiny. Z tego względu pacjentów należy uważnie obserwować pod kątem objawów zahamowania czynności OUN, takich jak senność, a dawkę gabapentyny lub morfiny odpowiednio zmniejszać.</p> <p>Nie stwierdzono interakcji gabapentyny z fenobarbitem, fenytoiną, kwasem walproinowym ani karbamazepiną.</p> <p>Farmakokinetyka gabapentyny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników i u pacjentów z padaczką otrzymujących leki przeciwpadaczkowe jest podobna.</p> <p>Jednoczesne stosowanie gabapentyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających noretyndron i (lub) etynyloestradiol nie wpływa na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym którejkolwiek z tych substancji.</p> <p>Jednoczesne stosowanie gabapentyny i leków neutralizujących sok żołądkowy zawierających glin i magnez zmniejsza dostępność biologiczną gabapentyny do 24%. Zaleca się zatem przyjmowanie gabapentyny najwcześniej dwie godziny po przyjęciu leku neutralizującego.</p> <p>Probenecyd nie wpływa na wydalanie gabapentyny przez nerki.</p> <p>Niewielkie zmniejszenie wydalania gabapentyny, jakie obserwuje się podczas jej jednoczesnego stosowania z cymetydyną, nie ma, jak się uważa, większego znaczenia klinicznego.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną gabapentinum lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z padaczką (u których gabapentynę stosowano jako lek wspomagający lub w monoterapii) oraz u pacjentów z bólem neuropatycznym wymieniono razem w zestawieniu poniżej według klasy i częstości ich występowania (bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$). Jeżeli działanie niepożądane stwierdzane było z różną częstością w badaniach klinicznych, zaliczono je do kategorii o największej z obserwowanych częstości występowania. Dodatkowe działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, zakwalifikowano</p>

Informacje	Dane																																																																				
	do grupy o nieznanym częstości występowania (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).																																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Częstość występowania</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</td> <td>Bardzo często</td> <td>Zakażenia wirusowe</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>Zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td>Często</td> <td>Leukopenia</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td>Małopłytkowość</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Reakcje alergiczne (np. pokrzywka)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td>Często</td> <td>Jadłowstręt, wzmożone łaknienie</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia psychiczne</td> <td>Często</td> <td>Wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td>Omamy</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Bardzo często</td> <td>Senność, zawroty głowy, ataksja</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>Drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>Zmniejszona ruchliwość</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td>Inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoz, dyskinezy, dystonia)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia oka</td> <td>Często</td> <td>Zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia ucha i błędnika</td> <td>Często</td> <td>Zawroty głowy</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td>Szum uszny</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia serca</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Kołatanie serca</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia naczyniowe</td> <td>Często</td> <td>Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersi</td> <td>Często</td> <td>Duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td>Często</td> <td>Wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td>Zapalenie trzustki</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</td> <td>Nieznana</td> <td>Zapalenie wątroby, żółtaczka</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td> <td>Często</td> <td>Obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako siniaki wynikłe z urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik, Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</td> <td>Często</td> <td>Bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie</td> </tr> <tr> <td>Nieznana</td> <td>Drgawki kloniczne mięśni</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia wirusowe	Często	Zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Leukopenia	Nieznana	Małopłytkowość	Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne (np. pokrzywka)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt, wzmożone łaknienie	Zaburzenia psychiczne	Często	Wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia	Nieznana	Omamy	Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, zawroty głowy, ataksja	Często	Drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy	Niezbyt często	Zmniejszona ruchliwość	Nieznana	Inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoz, dyskinezy, dystonia)	Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie	Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy	Nieznana	Szum uszny	Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca	Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersi	Często	Duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia	Nieznana	Zapalenie trzustki	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby, żółtaczka	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako siniaki wynikłe z urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik, Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie	Nieznana		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie	Nieznana	Drgawki kloniczne mięśni
Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane																																																																			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia wirusowe																																																																			
	Często	Zapalenie płuc, zakażenie układu oddechowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie, zapalenie ucha środkowego																																																																			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Leukopenia																																																																			
	Nieznana	Małopłytkowość																																																																			
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje alergiczne (np. pokrzywka)																																																																			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt, wzmożone łaknienie																																																																			
Zaburzenia psychiczne	Często	Wrogość, splątanie i labilność emocjonalna, depresja, lęk, nerwowość, zaburzenia myślenia																																																																			
	Nieznana	Omamy																																																																			
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, zawroty głowy, ataksja																																																																			
	Często	Drgawki, hiperkinezy, dyzartria, niepamięć, drżenie, bezsenność, ból głowy, zaburzenia czucia, takie jak parestezje, niedoczulica, zaburzenia koordynacji, oczopląs, wzmożone, osłabione lub zniesione odruchy																																																																			
	Niezbyt często	Zmniejszona ruchliwość																																																																			
	Nieznana	Inne zaburzenia ruchowe (np. choreoatetoz, dyskinezy, dystonia)																																																																			
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia, takie jak niedowidzenie, podwójne widzenie																																																																			
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy																																																																			
	Nieznana	Szum uszny																																																																			
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca																																																																			
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń																																																																			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersi	Często	Duszność, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, kaszel, nieżyt nosa																																																																			
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wymioty, nudności, zaburzenia dotyczące zębów, zapalenie dziąseł, biegunka, ból brzucha, niestrawność, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej lub w gardle, wzdęcia																																																																			
	Nieznana	Zapalenie trzustki																																																																			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby, żółtaczka																																																																			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Obrzęk twarzy, plamica opisywana najczęściej jako siniaki wynikłe z urazów fizycznych, wysypka, świąd, trądzik, Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, łysienie																																																																			
	Nieznana																																																																				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, bóle pleców, drganie																																																																			
	Nieznana	Drgawki kloniczne mięśni																																																																			

Informacje	Dane	
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana Ostra niewydolność nerek, nietrzymanie moczu
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często Impotencja
		Nieznana Hipertrofia piersi, ginekomastia
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia, gorączka
		Często Obrzęki obwodowe, zaburzenia chodu, osłabienie, ból, złe samopoczucie, zespół grypowy
		Niezbędnie często Obrzęki uogólnione
		Nieznana Objawy abstynencyjne (głównie lęk, bezsenność, nudności, bóle, pocenie się), bóle w klatce piersiowej. Opisywano również nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, w których nie wykazano związku ze stosowaniem gabapentyny
	Badania diagnostyczne	Często Zmniejszenie liczby leukocytów we krwi, zwiększenie masy ciała
		Niezbędnie często Zwiększone wartości testów czynnościowych wątroby SGOT (AspAT), SGPT (AlAT) oraz bilirubiny
		Nieznana Zmiany stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Przypadkowe urazy, złamania, otarcie	
	Podczas leczenia gabapentyną opisywano przypadki ostrego zapalenia trzustki. Związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem gabapentyny a tym powikłaniem jest jednak niejasny.	
	U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą zaobserwowano miopatie wraz ze zwiększonym stężeniem kinazy kreatynowej.	
	Zakażenia dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, drgawki i zapalenie oskrzeli stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci. Dodatkowo w badaniach tych często obserwowano agresywne zachowania i hiperkinezy.	
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: 11847	
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	26 września 2005 r.; 16 czerwca 2009 r.	
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	-	
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach grupy limitowej: 165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – gabapentyna, zakres wskazań: padaczka oporna na leczenie [91]	

*nie przedstawiono danych dla dawkowania dotyczącego obwodowego bólu neuropatycznego, gdyż dotyczy ono tylko populacji pacjentów dorosłych.

Tabela 23. Charakterystyka technologii alternatywnej: Cholorowodorek oksykodonu (Oxydolor® 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu) [93]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Cholorowodorek oksykodonu
Postać farmaceutyczna	Oxydolor, 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu Błado-różowe, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki powlekane.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	ATC: N02AA05; naturalne alkaloidy opium
Mechanizm działania	Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mi i delta w mózgu i rdzeniu kręgowym. Działa na te receptory jako agonista opioidu bez działania antagonistycznego. Działanie terapeutyczne polega głównie na znieczuleniu i uspokojeniu. W porównaniu z oksykodonom w formie o szybkim uwalnianiu, podawanym w monoterapii lub w połączeniu z innymi substancjami, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zapewniają usunięcie bólu na wyraźnie dłuższy okres bez zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych.
Wskazania do stosowania	Silny ból, który wymaga leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi.
Dawkowanie	<p>Dawkowanie zależy od intensywności bólu i indywidualnej wrażliwości pacjenta na leczenie.</p> <p>Dla dawek nie możliwych do zrealizowania z niniejszą mocą, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.</p> <p>Zazwyczaj zaleca się następujące dawkowanie:</p> <p><i>Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i więcej</i></p> <p>Dostosowanie dawki: zazwyczaj dawka początkowa dla pacjentów nie zażywających wcześniej opioidów wynosi 10 mg oksykodonu chlorowodoru podawana co 12 godzin. Niektórzy pacjenci mogą odpowiadać na dawkę początkową 5 mg, co zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych.</p> <p>Pacjenci przyjmujący już opioidy mogą rozpocząć leczenie większymi dawkami, biorąc pod uwagę ich uprzednie doświadczenie z leczeniem opioidami.</p> <p>Według kontrolowanych badań klinicznych 10 – 13 mg oksykodonu chlorowodoru w postaci o przedłużonym uwalnianiu odpowiada około 20 mg morfiny siarczanu w postaci o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Z uwagi na indywidualne różnice we wrażliwości na różne opioidy, zaleca się rozpoczynać leczenie kolejno od oksykodonu chlorowodoru, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, po zmianie terapii z innych opioidów, w wysokości 50-75% wyliczonej dawki oksykodonu.</p> <p>Niektórzy pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Oxydolor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z ustalonym schematem, wymagają środków przeciwbólowych w postaci o szybkim uwalnianiu w celu szybkiego zniesienia bólu. Produkt leczniczy Oxydolor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecany do leczenia ostrego bólu i (lub) szybkiego zniesienia bólu. Pojedyncza dawka leku szybko przynoszącego ulgę powinna wynosić 1/6 dawki dobowej produktu leczniczego Oxydolor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Stosowanie leku szybko przynoszącego ulgę więcej niż dwa razy na dobę oznacza, że należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego Oxydolor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Dawka nie powinna być zwiększana częściej niż co 1 – 2 dni aż do ustalenia stałej dawki podawanej dwa razy na dobę.</p> <p>Zwiększenie dawki z 10 mg do 20 mg podawanych co 12 godzin, powinno następować stopniowo o około 1/3 dawki dobowej. Celem jest ustalenie dawkowania specyficznego dla pacjenta, które w dwukrotnej dawce dobowej pozwala na odpowiednie zniesienie bólu z umiarkowanymi działaniami niepożądanymi oraz stosowaniem tak niewielkiej ilości leku szybko znoszącego ból</p>

Informacje	Dane
	<p>jak to możliwe, w czasie trwania całego leczenia.</p> <p>Dla większości pacjentów skuteczne jest podawanie takiej samej dawki rano i wieczorem (co 12 godzin). Dla niektórych pacjentów korzystne może być nierówne rozłożenie dawek w ciągu doby. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>W leczeniu bólu nie-nowotworowego zazwyczaj wystarczająca jest dawka 40 mg na dobę, ale większa dawka może być konieczna.</p> <p>Pacjenci z bólem nowotworowym mogą wymagać dawkowania od 80 mg do 120 mg, które w pojedynczych przypadkach może zostać zwiększone aż do 400 mg. Jeśli konieczne jest stosowanie większych dawek, należy rozważyć to indywidualnie, biorąc pod uwagę stosunek skuteczności, tolerancji pacjenta i ryzyka działań niepożądanych</p>
Sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Oxydolor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinien być przyjmowany dwa razy na dobę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.</p> <p>Tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być przyjmowane z posiłkami lub niezależnie od posiłków z wystarczającą ilością płynu. Produkt leczniczy Oxydolor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, nie rozgryzać, nie żuć, nie dzielić, nie rozkruszać.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Alkohol może wzmacniać działanie farmakodynamiczne leku Oxydolor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu; należy unikać równoczesnego przyjmowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki hamujące czynność centralnego układu nerwowego (np. leki uspokajające, nasenne, fenotiazyny, neuroleptyki, leki znieczulające, leki przeciwdepresyjne, leki zwiotczające mięśnie, leki antyhistaminowe, leki przeciwwymiotne), inne opioidy mogą nasilać działania niepożądane oksykodonu, w szczególności zaburzenia oddychania. • Leki przeciwcholinergiczne (np. neuroleptyki, leki antyhistaminowe, leki przeciwwymiotne, leki przeciw chorobie Parkinsona) mogą nasilać niepożądane działanie przeciwcholinergiczne oksykodonu (jak np. zaparcia, suchość w ustach lub zaburzenia mikcji). • Cymetydyna może zahamować metabolizm oksykodonu • Inhibitory monoaminoooksydazy (MAO) znane są z interakcji z narkotycznymi lekami przeciwbólowymi powodując pobudzenie lub hamowanie centralnego układu nerwowego z przełomami nadciśnienia lub niedociśnienia • Zahamowanie cytochromu P450 2D6 i 3A4 nie ma klinicznego związku, jednak silne inhibitory CYP2D6 mogą działać na eliminację oksykodonu. Działanie innych inhibitorów izoenzymów na metabolizm oksykodonu nie jest znane. Należy jednak brać pod uwagę potencjalne interakcje. Klinicznie istotne zmiany w INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany) w obu kierunkach obserwowano u pacjentów, jeśli antykoagulanty kumaryny były podawane jednocześnie z produktem leczniczym Oxydolor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na oksykodonu chlorowodorek, soję, orzeszki ziemne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych; • ciężka niewydolność oddechowa z niedotlenieniem narządów i tkanek i (lub) hiperkapnią; • ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc; • zespół serca płucnego; • ciężka astma oskrzelowa; • porażenna niedrożność jelit; • ciąża; • laktacja;

Informacje	Dane																																														
	<ul style="list-style-type: none"> zespół ostrego brzucha, opóźnione opróżnianie żołądka. 																																														
	<p>Oksykodon może powodować zaburzenia oddychania, zwężenie źrenic, skurcz oskrzeli i skurcz mięśni gładkich oraz zmniejszyć odruch kaszlowy.</p> <p>Działania niepożądane, które zostały uznane za co najmniej możliwie związane z leczeniem wymienione są poniżej, sklasyfikowane są wg układów i narządów oraz częstości występowania.</p> <p>Częstość występowania podzielono według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).</p>																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Częstość występowania</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td>Rzadko</td> <td>Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia endokrynologiczne</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td>Często</td> <td>Anoreksja</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Odwodnienie</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Zaburzenia psychiczne</td> <td>Często</td> <td>Różnorodne psychologiczne działania niepożądane włączając zmiany nastroju (np. lęk, depresja, euforia), zmiany w aktywności (najczęściej stłumienie czasem powiązane z letargiem, rzadko ze zwiększeniem aktywności z pobudzeniem, nerwowością i bezsennością) oraz zaburzenia funkcji poznawczych (nieprawidłowe myślenie, splątanie, amnezja)</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>Zmiany w percepcji jak depersonalizacja, halucynacje, zmiany smaku, zaburzenia widzenia, przeculica słuchowa</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Drgawki, szczególnie u pacjentów z padaczką lub u pacjentów z tendencją do drgawek, skurcze mięśni</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia oka</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Zaburzenia łzawienia, zwężenie źrenic</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia serca</td> <td>Często</td> <td>Obniżenie ciśnienia krwi, rzadko z towarzyszącymi drugorzędowymi objawami jak kołatanie serca, omdlenia, skurcz oskrzeli.</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>Częstoskurcz nadkomorowy</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia naczyniowe</td> <td>Niezbyt często</td> <td>Rozszerzenie naczyń</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</td> <td>Często</td> <td>Zaburzenia oddychania</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>Nasilony kaszel, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zmiany głosu</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td>Bardzo często</td> <td>zaparcia, nudności wymioty</td> </tr> <tr> <td>Często</td> <td>Suchość w jamie ustnej, rzadko z towarzyszącym pragnieniem i trudnościami w przełykaniu; zaburzenia żołądka i jelit takie jak ból brzucha, biegunka, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, niestrawność, utrata apetytu</td> </tr> <tr> <td>Niezbyt często</td> <td>Kolka wątrobowa, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia</td> </tr> <tr> <td>Rzadko</td> <td>Krwawienie z dziąseł, zwiększony apetyt, smoliste stolce, odbarwienia zębów</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja	Rzadko	Odwodnienie	Zaburzenia psychiczne	Często	Różnorodne psychologiczne działania niepożądane włączając zmiany nastroju (np. lęk, depresja, euforia), zmiany w aktywności (najczęściej stłumienie czasem powiązane z letargiem, rzadko ze zwiększeniem aktywności z pobudzeniem, nerwowością i bezsennością) oraz zaburzenia funkcji poznawczych (nieprawidłowe myślenie, splątanie, amnezja)	Niezbyt często	Zmiany w percepcji jak depersonalizacja, halucynacje, zmiany smaku, zaburzenia widzenia, przeculica słuchowa	Rzadko	Drgawki, szczególnie u pacjentów z padaczką lub u pacjentów z tendencją do drgawek, skurcze mięśni	Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia łzawienia, zwężenie źrenic	Zaburzenia serca	Często	Obniżenie ciśnienia krwi, rzadko z towarzyszącymi drugorzędowymi objawami jak kołatanie serca, omdlenia, skurcz oskrzeli.	Niezbyt często	Częstoskurcz nadkomorowy	Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Rozszerzenie naczyń	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddychania	Niezbyt często	Nasilony kaszel, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zmiany głosu	Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	zaparcia, nudności wymioty	Często	Suchość w jamie ustnej, rzadko z towarzyszącym pragnieniem i trudnościami w przełykaniu; zaburzenia żołądka i jelit takie jak ból brzucha, biegunka, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, niestrawność, utrata apetytu	Niezbyt często	Kolka wątrobowa, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia	Rzadko	Krwawienie z dziąseł, zwiększony apetyt, smoliste stolce, odbarwienia zębów
Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane																																													
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych																																													
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego																																													
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja																																													
	Rzadko	Odwodnienie																																													
Zaburzenia psychiczne	Często	Różnorodne psychologiczne działania niepożądane włączając zmiany nastroju (np. lęk, depresja, euforia), zmiany w aktywności (najczęściej stłumienie czasem powiązane z letargiem, rzadko ze zwiększeniem aktywności z pobudzeniem, nerwowością i bezsennością) oraz zaburzenia funkcji poznawczych (nieprawidłowe myślenie, splątanie, amnezja)																																													
	Niezbyt często	Zmiany w percepcji jak depersonalizacja, halucynacje, zmiany smaku, zaburzenia widzenia, przeculica słuchowa																																													
	Rzadko	Drgawki, szczególnie u pacjentów z padaczką lub u pacjentów z tendencją do drgawek, skurcze mięśni																																													
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia łzawienia, zwężenie źrenic																																													
Zaburzenia serca	Często	Obniżenie ciśnienia krwi, rzadko z towarzyszącymi drugorzędowymi objawami jak kołatanie serca, omdlenia, skurcz oskrzeli.																																													
	Niezbyt często	Częstoskurcz nadkomorowy																																													
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Rozszerzenie naczyń																																													
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zaburzenia oddychania																																													
	Niezbyt często	Nasilony kaszel, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zmiany głosu																																													
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	zaparcia, nudności wymioty																																													
	Często	Suchość w jamie ustnej, rzadko z towarzyszącym pragnieniem i trudnościami w przełykaniu; zaburzenia żołądka i jelit takie jak ból brzucha, biegunka, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, niestrawność, utrata apetytu																																													
	Niezbyt często	Kolka wątrobowa, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie jamy ustnej, wzdęcia																																													
	Rzadko	Krwawienie z dziąseł, zwiększony apetyt, smoliste stolce, odbarwienia zębów																																													
Działania niepożądane																																															

Informacje	Dane		
		i uszkodzenia zębów, niedrożność jelita cienkiego.	
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd
		Często	Wysypka
		Rzadko	Suchość skóry, ujawnienie się opryszczki pospolitej, zwiększona wrażliwość na światło
		Bardzo rzadko	Pokrzywka, złuszczone zapalenie skóry
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia mikcji (zatrzymanie moczu ale również zwiększona chęć oddawania moczu)
		Rzadko	Krwimocz
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zmniejszenie libido, impotencja
		Rzadko	Brak miesiączki
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Pocenie się, dreszcze
		Niezbyt często	Przypadkowe obrażenia, ból (np. ból w klatce piersiowej), obrzęk, migrena, uzależnienie fizyczne z objawami odstawiennymi, reakcje alergiczne
		Rzadko	Zmiany masy ciała (zwiększenie lub zmniejszenie), cellulitis
Bardzo rzadko		Reakcje anafilaktyczne; bardzo rzadko lecytyna sojowa może powodować reakcje alergiczne	
Częstość nieznaną		Może rozwinąć się tolerancja i uzależnienie	
Podmiot odpowiedzialny	G.L. Pharma GmbH, Schloßplatz 1 A-8502 Lannach, Austria		
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: 17817		
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	14 lutego 2011		
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	-		
Status refundacyjny w Polsce	Refundacja w ramach grupy limitowej: 150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe – oksykodon [91]		

Tabela 24. Charakterystyka technologii alternatywnej: Diazepam (Neorelium®, 5 mg tabletki powlekane) [84]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Diazepam
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane Żółte, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	ATC: N05BA01; leki psycholeptyczne, anksjolityki, pochodne benzodiazepiny
Mechanizm działania	Diazepam należy do grupy pochodnych 1,4-benzodiazepiny. Działa hamująco na wiele struktur ośrodkowego układu nerwowego (mózg, mózdzek, układ limbiczny, podwzgórze, rdzeń kręgowy). Mechanizm działania diazepamowi jest w dużym stopniu związany z kwasem gamma-aminomasłowym (GABA) oraz kompleksem receptorowym, w skład którego wchodzi kanał chlorkowy, receptor GABA-A i receptor benzodiazepinowy. Diazepam stymuluje wiązanie GABA z receptorem GABA-A i zwiększa biologiczny efekt działania GABA (pośrednika w działaniu diazepamowi). Aktywacja receptora GABA-A prowadzi do nasilenia wnikania jonów Cl-

Informacje	Dane
	do neuronu i jego hiperpolaryzacji, a w efekcie do zahamowania czynności komórki nerwowej.
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Krótkotrwałe leczenie stanów lękowych (przez 2 do 4 tygodni, które mogą być także związane z bezsennością); • Leczenie objawów nagłego ostawienia alkoholu; • Leczenie stanów zwiększonego napięcia mięśniowego; • Jako lek uspokajający i środek do premedykacji; • Pomocniczo jako lek przeciwdrgawkowy w leczeniu niektórych typów padaczki, np. drgawki kloniczne mięśni
Dawkowanie*	<p>Dawkowanie i czas trwania leczenia należy określić dla każdego pacjenta indywidualnie.</p> <p><i>Dzieci powyżej 3 lat</i></p> <p>W stanach lękowych, stanach zwiększonego napięcia mięśniowego lub jako lek przeciwdrgawkowy – 1 mg do 2,5 mg 2 do 4 razy na dobę lub 0,12 mg do 0,8 mg/kg masy ciała lub 3,5 mg do 24 mg/m² powierzchni ciała na dobę w 3-4 dawkach podzielonych, następnie dawkę można stopniowo zwiększyć w zależności od skuteczności i nasilenia działań niepożądanych.</p> <p><i>Pacjenci z niewydolnością wątroby i (lub) nerek</i></p> <p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku.</p> <p>Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od stopnia niewydolności chorego narządu.</p> <p><u>Czas leczenia</u></p> <p>Czas leczenia diazepamem należy ograniczyć do minimum i nie powinno być dłuższe niż 4 tygodnie w przypadku bezsenności lub 8 do 12 tygodni w przypadku stanów lękowych, wliczając w to czas stopniowego odstawienia produktu leczniczego. Nie należy wydłużać tych okresów bez ponownej oceny stanu pacjenta.</p>
Sposób podawania	Tabletki należy przyjmować doustnie popijając niewielką ilością wody.
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p><i>Interakcje farmakokinetyczne</i></p> <p>Metabolizm utleniania diazepamem zachodzi przy udziale izoenzymów CYP3A oraz CYP2C19. Leki wpływające na aktywność tych cytochromów mogą modyfikować działanie diazepamem. Cymetydyna, ketokonazol, fluwoksamina, fluoksetyna, omeprazol, które są inhibitorami CYP3A i CYP2C19 mogą prowadzić do zwiększonego i przedłużonego działania uspokajającego. Badania wykazały, że diazepamem wpływa na metaboliczną eliminację fenytoiny.</p> <p>Cyzapryd może prowadzić do czasowego wzrostu działania uspokajającego doustnych bezpodiazepin ze względu na zwiększenie ich wchłaniania.</p> <p><i>Interakcje farmakodynamiczne</i></p> <p>Nasilenie działania uspokajającego, wpływu na układ oddechowy oraz parametry hemodynamiczne obserwuje się przy jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin z lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak: leki antypsychotyczne, leki przeciwłękowe/uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, przeciwpadaczkowe, narkotyczne leki przeciwbólowe, znieczulające, przeciwhistaminowe, a także z alkoholem. Pacjenci przyjmujący diazepamem nie powinni pić alkoholu.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na pochodne 1,4-benzodiazepiny lub którykolwiek składnik produktu; • Ciężka niewydolność oddechowa, niezależnie od przyczyny; • Zespół bezdechu sennego;

Informacje	Dane																																
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Myasthenia gravis.</i> 																																
	<p>Ilość i nasilenie działań niepożądanych zależą od indywidualnej wrażliwości pacjenta oraz dawki - z reguły mają łagodny charakter i ustępują po odstawieniu leku. Częstość działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p>																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th>Częstość występowania</th> <th>Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Zaburzenia w składzie morfologicznym krwi</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu immunologicznego</td> <td>Bardzo rzadko</td> <td>Reakcje anafilaktyczne</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Brak apetytu</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zaburzenia psychiczne</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Reakcje paradoksalne – niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki. Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi.</td> </tr> <tr> <td>Częstość nieznana</td> <td>Uzależnienie psychiczne i fizyczne może rozwinąć się podczas leczenia diazepamem w dawkach terapeutycznych. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny. Pacjenci nadużywający alkoholu lub leków są bardziej podatni na rozwinięcie uzależnienia. Podczas leczenia diazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja.</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia układu nerwowego</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku i z reguły ustępują w czasie trwania dalszej kuracji. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania. Niekiedy, tak jak i po innych benzodiazepinach, zwłaszcza po dużych dawkach może pojawić się dyzatria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci, zaburzenia libido.</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia oka</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie)</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia serca</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Bradykardia, ból w klatce piersiowej</td> </tr> <tr> <td>Zaburzenia naczyniowe</td> <td>Częstość nieznana</td> <td>Nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Zaburzenia w składzie morfologicznym krwi	Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Brak apetytu	Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Reakcje paradoksalne – niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki. Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi.	Częstość nieznana	Uzależnienie psychiczne i fizyczne może rozwinąć się podczas leczenia diazepamem w dawkach terapeutycznych. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny. Pacjenci nadużywający alkoholu lub leków są bardziej podatni na rozwinięcie uzależnienia. Podczas leczenia diazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja.	Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	Senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku i z reguły ustępują w czasie trwania dalszej kuracji. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania. Niekiedy, tak jak i po innych benzodiazepinach, zwłaszcza po dużych dawkach może pojawić się dyzatria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci, zaburzenia libido.	Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie)	Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Bradykardia, ból w klatce piersiowej	Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane																															
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Zaburzenia w składzie morfologicznym krwi																															
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne																															
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Alergiczne reakcje skórne (wysypki, świąd, pokrzywka)																															
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Brak apetytu																															
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Reakcje paradoksalne – niepokój psychoruchowy, bezsenność, zwiększona pobudliwość i agresywność, drżenie mięśniowe, drgawki. Reakcje paradoksalne najczęściej występują po spożyciu alkoholu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami psychicznymi.																															
	Częstość nieznana	Uzależnienie psychiczne i fizyczne może rozwinąć się podczas leczenia diazepamem w dawkach terapeutycznych. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać zespół odstawienny. Pacjenci nadużywający alkoholu lub leków są bardziej podatni na rozwinięcie uzależnienia. Podczas leczenia diazepamem może ujawnić się wcześniej istniejąca, niezdiagnozowana depresja.																															
Zaburzenia układu nerwowego	Częstość nieznana	Senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, stany splątania i dezorientacji, ataksja. Działania te występują najczęściej na początku leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku i z reguły ustępują w czasie trwania dalszej kuracji. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania. Niekiedy, tak jak i po innych benzodiazepinach, zwłaszcza po dużych dawkach może pojawić się dyzatria z mową zamazaną i nieprawidłowym wymawianiem, zaburzenia pamięci, zaburzenia libido.																															
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zaburzenia widzenia (niewyraźne, podwójne widzenie)																															
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Bradykardia, ból w klatce piersiowej																															
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi																															
Działania niepożądane																																	

Informacje	Dane		
	Zaburzenia żołądka i jelit	Radko	Nudności, dolegliwości żołądkowe, uczucie suchości w jamie ustnej
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferazy, zaburzenia czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczki
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Drżenie mięśni, zwiotczenie mięśni
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Zaburzenia miesiączkowania
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana	Ogólne osłabienie, omdlenia
Podmiot odpowiedzialny	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" Spółka Akcyjna Ul. A. Fleminga 2 03-176 Warszawa		
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: R/7267		
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	11 sierpnia 1997r.; 21 listopada 2012r.		
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	-		
Status refundacyjny w Polsce	Diazepam nie jest substancją czynną aktualnie refundowaną w Polsce w leczeniu bólu nowotworowego u dzieci i młodzieży, a jedynie w padaczkę [91]		

*nie przedstawiono danych dla dawkowania dotyczącego populacji pacjentów dorosłych oraz pacjentów w podeszłym wieku.

Tabela 25. Charakterystyka technologii alternatywnej: Fentanyl (PecFent® 100 ml/dawkę, aerozol do nosa, roztwór) [96]

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	Fentanyl
Postać farmaceutyczna	Aerozol do nosa, roztwór (aerozol do nosa). Przezroczysty do prawie przezroczystego, bezbarwny roztwór wodny.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	N02AB03; leki przeciwbólowe; opioidy; pochodne fenylopiperydyny,
Mechanizm działania	Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym wykazującym powinowactwo przede wszystkim do opioidowych receptorów μ . Jego głównymi działaniami leczniczymi są zniesienie uczucia bólu i uspokojenie. Wtórnymi działaniami farmakologicznymi fentanylu są depresja układu oddechowego, bradykardia, hipotermia, zaparcie, zwężenie źrenic, uzależnienie fizyczne i euforia. Opioidy mogą wpływać na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub oś podwzgórze-przysadka gonady. Niektóre zmiany, które można zaobserwować, obejmują zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz zwiększenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą wynikać z tych zmian hormonalnych.
Wskazania do stosowania	Stosowanie produktu PecFent jest wskazane przy kontroli bólu przebijającego (ang. <i>breakthrough pain</i> (BTP)) u dorosłych, u których stosuje się podtrzymujące leczenie opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym. Ból przebijający jest przejściowym nasileniem bólu, które występuje na tle kontrolowanego w inny sposób bólu

Informacje	Dane															
	<p>przewlekłego.</p> <p>Pacjenci otrzymujący leczenie podtrzymujące opioidami to pacjenci, którzy przyjmują doustnie przynajmniej 60 mg morfiny na dobę, fentanyl przezskórnie w dawce przynajmniej 25 mikrogramów na godzinę, przynajmniej 30 mg oksykodonu na dobę, doustnie przynajmniej 8 mg hydromorfonu na dobę lub równoważną dawkę innego opioidu przez tydzień lub dłużej.</p>															
Dawkowanie	<p>Leczenie należy rozpocząć i stosować pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii opioidowej u pacjentów z chorobą nowotworową. Lekarz musi pamiętać o możliwości nadużycia fentanylu.</p> <p><i>Dawkowanie</i></p> <p>Dawka produktu PecFent powinna zostać ustalona indywidualnie do uzyskania "skutecznej" dawki, która zapewni przy dwóch kolejnych epizodach bólu przebijającego odpowiednią kontrolę bólu przy minimalnych działaniach niepożądanych, bez nadmiernych (lub nieakceptowalnych) działań niepożądanych. Skuteczność podanej dawki należy ocenić po upływie 30 minut.</p> <p>Do momentu osiągnięcia skutecznej dawki należy uważnie obserwować pacjentów. Produkt PecFent® jest dostępny w dwóch mocach: 100 mikrogramów/dawkę oraz 400 mikrogramów/dawkę.</p> <p>Jedna dawka produktu PecFent może oznaczać 1 rozpylenie (dawka 100 mikrogramów lub 400 mikrogramów) lub 2 rozpylenia (dawka 200 mikrogramów lub 800 mikrogramów) w jednakowej mocy (100 mikrogramów lub 400 mikrogramów). Pacjenci nie powinni stosować więcej niż 4 dawki na dobę. Pacjenci powinni odczekać przynajmniej 4 godziny od przyjęcia dawki przed kolejnym zastosowaniem produktu PecFent w celu leczenia bólu przebijającego.</p> <p>Produkt PecFent może być podawany w dawkach 100, 200, 400 oraz 800 mikrogramów, zgodnie z poniższą tabelą</p> <table border="1" data-bbox="597 1167 1360 1369"> <thead> <tr> <th>Wymagana dawka (mikrogramy)</th> <th>Moc produktu (gramy)</th> <th>Ilość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100</td> <td>100</td> <td>Jedno rozpylenie do jednego nozdrza</td> </tr> <tr> <td>200</td> <td>100</td> <td>Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy</td> </tr> <tr> <td>400</td> <td>400</td> <td>Jedno rozpylenie do jednego nozdrza</td> </tr> <tr> <td>800</td> <td>400</td> <td>Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Dawka początkowa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawka początkowa produktu PecFent w leczeniu epizodów bólu przebijającego wynosi zawsze 100 mikrogramów (jedno rozpylenie), nawet jeżeli u pacjenta stosowano wcześniej w leczeniu bólu przebijającego inne produkty zawierające fentanyl. ▪ Pacjenci powinni odczekać przynajmniej 4 godziny przed kolejnym zastosowaniem produktu PecFent w celu leczenia bólu przebijającego. <p><i>Sposób ustalania dawki</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Należy przepisać pacjentowi jedno opakowanie (2 rozpylenia lub 8 rozpyleń) produktu PecFent 100 mikrogramów/dawkę zapewniającą możliwość ustalenia dawki początkowej. ▪ Pacjenci, u których dawka początkowa wynosi 100 mikrogramów u których istnieje konieczność zwiększenia dawki w związku z brakiem działania, mogą zostać poinstruowani o możliwości zastosowania w czasie kolejnego epizodu bólu przebijającego dwóch rozpyleń w dawce 100 mikrogramów (po jednym do każdego nozdrza). Jeżeli zastosowana dawka jest nieskuteczna, można przepisać pacjentowi opakowanie produktu PecFent 400 mikrogramów/dawkę i poinstruować, aby przyjął jedną 	Wymagana dawka (mikrogramy)	Moc produktu (gramy)	Ilość	100	100	Jedno rozpylenie do jednego nozdrza	200	100	Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy	400	400	Jedno rozpylenie do jednego nozdrza	800	400	Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy
Wymagana dawka (mikrogramy)	Moc produktu (gramy)	Ilość														
100	100	Jedno rozpylenie do jednego nozdrza														
200	100	Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy														
400	400	Jedno rozpylenie do jednego nozdrza														
800	400	Jedno rozpylenie do każdego z nozdrzy														

Informacje	Dane
	<p>dawkę (1 rozpylenie) produktu w dawce 400 mikrogramów przy kolejnym epizodzie bólu. Jeżeli zastosowana dawka okaże się nieskuteczna, należy poinstruować pacjenta o zwiększeniu dawki do dwóch rozpyleń 400 mikrogramów (po jednym do każdego nozdrza).</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Od momentu rozpoczęcia leczenia, pacjentów należy poddać dokładnej obserwacji i przeprowadzać ustalanie dawki produktu do momentu osiągnięcia i potwierdzenia skutecznej dawki w czasie dwóch kolejnych epizodów bólu przebijającego. <p><i>Ustalanie dawki u pacjentów dokonujących zmiany z produktów zawierających fentanyl o natychmiastowym uwalnianiu</i></p> <p>Mogą występować zasadnicze różnice pomiędzy profilem farmakokinetycznym produktów leczniczych zawierających fentanyl o natychmiastowym uwalnianiu, których skutkiem są klinicznie istotne różnice pomiędzy szybkością i wydajnością wchłaniania fentanylu. W związku z tym, w przypadku zmiany pomiędzy produktami leczniczymi zawierającymi fentanyl zalecanymi w leczeniu bólu przebijającego, włączając w to produkty lecznicze do podawania do nosa, bardzo ważne jest, aby ponownie ustalić dawkę z wykorzystaniem nowego produktu leczniczego, a nie podawać identycznej dawki (w mikrogramach).</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące</i></p> <p>W momencie określenia skutecznej dawki podczas jej ustalania, pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie tej dawki w ilości do maksymalnie 4 dawek na dobę.</p> <p><i>Ponowne ustalanie dawki</i></p> <p>W zasadzie, dawka podtrzymująca produktu PecFent powinna zostać zwiększona wyłącznie, jeżeli stosowana dawka nie zapewnia odpowiedniej kontroli bólu przebijającego w czasie kolejnych kilku epizodów.</p> <p>Jeżeli u pacjenta występują więcej niż 4 epizody bólu przebijającego w ciągu 24 godzin, konieczne może być przeprowadzenie oceny dawki opioidów stosowanych w kontroli bólu podstawowego.</p> <p>W przypadku braku odpowiedniej kontroli bólu należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i postępu choroby podstawowej.</p> <p>Jeżeli działania niepożądane są nieakceptowalne lub mają charakter przewlekły, należy obniżyć dawkę lub zastąpić produkt PecFent innym środkiem przeciwbólowym.</p>
Sposób podawania	<p>Produkt PecFent jest przeznaczony wyłącznie do podawania donosowego.</p> <p>Butelka powinna zostać wyjęta z opakowania zabezpieczającego przed dziećmi bezpośrednio przed użyciem. Należy zdjąć nakrywkę ochronną. Należy sprawdzić działanie butelki przed użyciem, poprzez przytrzymanie jej w pozycji pionowej i zaciskanie oraz rozluźnianie uchwytu palców na obu stronach dyszy, do momentu, kiedy zielony słupek ukaże się w okienku licznika (powinien być widoczny po czterech rozpyleniach).</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających hydroksymaślan sodu i produktów leczniczych zawierających fentanyl jest przeciwwskazane. Leczenie hydroksymaślanem sodu należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia produktem PecFent.</p> <p>Fentanyl metabolizowany jest głównie przez izoenzym 3A4 ludzkiego cytochromu P450 (CYP3A4), zatem potencjalne interakcje mogą wystąpić podczas jednoczesnego stosowania produktu PecFent z produktami leczniczymi wpływającymi na aktywność CYP3A4. Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi indukującymi aktywność 3A4 może zmniejszać skuteczność produktu PecFent. Jednoczesne stosowanie produktu PecFent z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawir,</p>

Informacje	Dane
	<p>ketokonazol, itrakonazol, troleandomycyna, klarytromycyna i nelfinawir) lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, sok grejpfrutowy i werapamil) może spowodować wzrost stężenia fentanylu w osoczu, który może spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, w tym depresji oddechowej prowadzącej do śmierci. Pacjenci otrzymujący produkt PecFent jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 powinni być uważnie obserwowani przez dłuższy czas. Zwiększenie dawek należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności.</p> <p>Jednoczesne stosowanie z innymi substancjami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z innymi opioidami, substancjami uspokajającymi lub nasennymi, znieczulającymi ogólnie, pochodnymi fenotiazyny, lekami trankwilizującymi, zwiotczającymi mięśnie szkieletowe, lekami gabapentynoidami (gabapentyną i pregabalina) przeciwhistaminowymi o działaniu uspokajającym oraz alkoholem może prowadzić do addytywnego działania hamującego. Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub leki pokrewne, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leków uspokajających, a czas ich jednoczesnego stosowania powinien być ograniczony.</p> <p><i>Serotoninerгіczne produkty lecznicze:</i></p> <p>Jednoczesne podawanie fentanylu z serotoninerгіcznymi produktami leczniczymi, takim jak selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitor zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub inhibitor monoaminooksydazy (MAO), może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, który potencjalnie zagraża życiu. Produkt PecFent nie jest zalecany do stosowania u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 14 dni przyjmowali inhibitory monoaminooksydazy (MAO), ponieważ odnotowano poważne i nieprzewidywalne nasilenie działania opioidowych leków przeciwbólowych podczas stosowania z inhibitorami MAO.</p> <p>Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie częściowych agonistów/antagonistów receptorów opioidowych (np. buprenorfiny, nalbufiny, pentazoniny). Charakteryzują się one dużym powinowactwem do receptorów opioidowych i stosunkowo niską aktywnością wewnętrzną, dlatego częściowo hamują przeciwbólowe działanie fentanylu oraz w przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów mogą spowodować objawy z odstawienia.</p> <p>Wykazano, że równoczesne stosowanie donosowo oksymetazoliną obniża wchłanianie produktu PecFent. W związku z tym nie zaleca się równoczesnego stosowania leków obkurczających naczynia podczas ustalania dawki, jako że może to prowadzić do ustalenia przez pacjenta dawki większej niż wymagana. Leczenie podtrzymujące produktem PecFent może być również mniej skuteczne u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa, przy równoczesnym podawaniu leków obkurczających naczynia. W takim przypadku należy zalecić pacjentowi zaprzestanie stosowania środków obkurczających naczynia.</p> <p>W badaniach klinicznych nie oceniono jednoczesnego stosowania produktu PecFent oraz innych produktów leczniczych podawanych donosowo (innych niż oksymetazolina). Należy unikać stosowania innych leków podawanych donosowo w ciągu 15 minut od podania produktu PecFent.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.▪ Stosowanie u pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia podtrzymującego

Informacje	Dane
	<p>opiodami, ze względu na podwyższone ryzyko depresji oddechowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciężka depresja oddechowa lub ciężka obturacyjna choroba płuc. ▪ Leczenie ostrego bólu, innego niż ból przebijający. ▪ Pacjenci leczeni produktami leczniczymi zawierającymi hydroksymaślan sodu.
Działania niepożądane	<p>W trakcie stosowania produktu PecFent można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych typowych dla opiodów. Często, większość z nich ustępuje lub zmniejsza się ich nasilenie podczas ciągłego stosowania produktu leczniczego, po dopasowaniu właściwej dawki. Do najcięższych działań niepożądanych należy depresja oddechowa (mogąca prowadzić do bezdechu lub zatrzymania oddychania), depresja układu krążenia, hipotonia oraz wstrząs, dlatego wszystkich pacjentów należy ściśle obserwować czy występują u nich takie objawy.</p> <p>Badania kliniczne produktu PecFent zostały zaplanowane tak, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w leczeniu bólu przebijającego. Wszyscy pacjenci, w celu uśmierzania bólu przewlekłego, przyjmowali jednocześnie opioidy, takie jak morfina o przedłużonym uwalnianiu lub fentanyl w postaci systemu transdermalnego. Dlatego też, nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie działań właściwych tylko dla produktu PecFent.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Kyowa Kirin Holdings B.V. Bloemlaan 2, 2132NP Hoofddorp Holandia</p>
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/10/644/007, EU/1/10/644/001, EU/1/10/644/002, EU/1/10/644/005, EU/1/10/644/003, EU/1/10/644/004, EU/1/10/644/006</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	<p>31 sierpnia 2010 r.; 17 lipiec 2015 r.</p>
Data ostatniej aktualizacji na stronie EMA	<p>1 czerwca 2022 r.</p>
Status refundacyjny w Polsce	<p>Refundowany w ramach grupy limitowej: 152.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania donosowego [91]</p>

Tabela 26. Charakterystyka technologii alternatywnej: ketoprofenum (Ketokaps Med.®, 100 mg, kapsułki, miękkie [61])

Informacje	Dane
Nazwa substancji czynnej	<p>Ketoprofenum</p>
Postać farmaceutyczna	<p>Kapsułka, miękka. Podłużna, przezroczysta kapsułka o gładkiej, lśniącej powierzchni, barwy czerwonej, wypełniona szczelnie płynem, o wymiarach około 24,95 mm x 8,90 mm.</p>
Kod ATC, grupa terapeutyczna	<p>M01AE03; niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego.</p>
Mechanizm działania	<p>Ketoprofen jest pochodną kwasu arylokarboksylowego należącego do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych pochodnych kwasu propionowego. Ketoprofen wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. Wykazano, że ketoprofen hamuje syntezę prostaglandyn przez blokowanie enzymu cyklooksygenazy (co najmniej dwóch jej izoenzymów: cyklooksygenazy-1 COX 1 oraz cyklooksygenazy-2 COX 2), która katalizuje syntezę prostaglandyn i metabolizm kwasu arachidonowego. Ketoprofen stabilizuje in vitro i in vivo błony lizosomalne, w dużych stężeniach hamuje syntezę leukotrienów oraz</p>

Informacje	Dane
	<p>hamuje aktywność bradykinin.</p> <p>Ketoprofen wywiera silne działanie przeciwbólowe dzięki działaniu przeciwzapalnemu i ośrodkowemu. Powoduje ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia bolesnych stanów zapalnych, co sprzyja ruchomości stawów. Nieznany jest mechanizm przeciwgorączkowego działania ketoprofenu. Prawdopodobnie hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (najpewniej w podwzgórzu). U niektórych kobiet ketoprofen łagodzi objawy samoistnego bolesnego miesiączkowania, prawdopodobnie na skutek zahamowania syntezy prostaglandyn i (lub) ich aktywności. Ketoprofen hamuje również agregację płytek krwi.</p>
<p>Wskazania do stosowania</p>	<p>Leczenie objawowe chorób reumatycznych jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ reumatoidalne zapalenie stawów, ▪ choroba zwyrodnieniowa stawów (osteoartroza), w tym przebiegająca z dużym nasileniem bólu i znacznie ograniczająca sprawność chorego, ▪ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa <p>oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bolesne miesiączkowanie, ▪ bóle o umiarkowanym nasileniu.
<p>Dawkowanie</p>	<p><i>Dorośli i młodzież w wieku powyżej 15 lat</i></p> <p>Zazwyczaj stosuje się 100-200 mg ketoprofenu na dobę (1 kapsułka jeden do dwóch razy na dobę), zależnie od masy ciała pacjenta i nasilenia objawów.</p> <p>Reumatoidalne zapalenie stawów, osteoartroza i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</p> <p>Zalecana dawka to 1 kapsułka miękka maksymalnie dwa razy na dobę.</p> <p>Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów.</p> <p>Maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg. Przed rozpoczęciem leczenia dawką 200 mg na dobę należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści, a stosowanie większej dawki nie jest zalecane.</p> <p>U niektórych pacjentów celowe może być stosowanie leków neutralizujących lub osłaniających błonę śluzową żołądka. Związki glinu o działaniu neutralizującym nie zmniejszają wchłaniania ketoprofenu.</p>
<p>Sposób podawania</p>	<p>Podanie doustne.</p> <p>Kapsułki najlepiej przyjmować podczas posiłków, popijając co najmniej połową szklanki wody. Kapsułkę należy połknąć w całości, nie rozgryzać.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Leczenie skojarzone nie jest zalecane</p> <p>Inne NLPZ (w tym z selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2) i duże dawki salicylanów: zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego oraz krwawienia.</p> <p>Leki przeciwzakrzepowe (heparyna i warfaryna), inhibitory agregacji płytek (tj. tyklopidyna, kłopidogrel), inhibitory trombiny (takie jak dabigatran), bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (np.: apiksaban, rywaroksaban, edoksaban): zwiększone ryzyko krwawienia. Leki z grupy NLPZ mogą wzmacniać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna. Jeśli jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stan pacjenta.</p> <p>Lit: ryzyko zwiększenia stężenia litu w osoczu (niekiedy do wartości toksycznych) na skutek zmniejszenia jego wydalania nerkowego. U pacjentów przyjmujących produkty litu zaleca się kontrolowanie stężenia litu w osoczu oraz ścisłą obserwację pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrucia litem na</p>

Informacje	Dane
	<p>początku leczenia ketoprofenem, podczas dostosowywania jego dawki lub odstawiania.</p> <p>Metotreksat w dawkach >15 mg/tydzień: ciężkie, czasami zakończone zgonem zatrucie i zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej metotreksatu, zwłaszcza stosowanego w dużych dawkach (>15 mg/tydzień), prawdopodobnie na skutek wypierania metotreksatu z miejsc wiążących z białkami i zmniejszonego klirensu nerkowego. Jeśli pacjent leczony ketoprofenem ma otrzymywać metotreksat w dawce >15 mg/tydzień, ketoprofen należy odstać na co najmniej 12 godzin przed podaniem metotreksatu. Podawanie ketoprofenu można wznowić po 12 godzinach od zakończenia stosowania metotreksatu.</p> <p>Leczenie skojarzone wymagające ostrożności</p> <p>Produkty lecznicze oraz kategorie terapeutyczne, które mogą sprzyjać rozwojowi hiperkaliemii (np. sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści angiotensyny II, heparyny - niskocząsteczkowe lub niefrakcjonowane, cyklosporyna, takrolimus i trimetoprym): mogą zwiększać ryzyko hiperkaliemii.</p> <p>Leki moczopędne: ketoprofen zmniejsza działanie leków moczopędnych. U pacjentów (zwłaszcza odwodnionych) otrzymujących leki moczopędne istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności nerek wtórnej do zmniejszonej perfuzji w wyniku zahamowania syntezy prostaglandyn. Pacjentów takich należy nawodnić przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego i na początku leczenia kontrolować u nich czynność nerek.</p> <p>Inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) skojarzone stosowanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leku hamującego aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, z możliwością wystąpienia ostrej niewydolności nerek.</p> <p>Metotreksat w dawkach <15 mg/tydzień: w pierwszych tygodniach skojarzonego leczenia należy raz w tygodniu kontrolować pełną morfologię krwi. Badanie należy wykonywać częściej w razie stwierdzenia jakichkolwiek zmian czynności nerek lub jeśli pacjent jest w podeszłym wieku.</p> <p>Skojarzone leczenie do rozważenia</p> <p>Leki przeciwnadciśnieniowe (beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne): ryzyko słabszego działania przeciwnadciśnieniowego (hamowanie przez NLPZ prostaglandyn rozszerzających naczynia krwionośne).</p> <p>Leki trombolityczne: zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.</p> <p>Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.</p> <p>Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego lub krwawienia.</p> <p>Pentoksyfilina: zwiększone ryzyko krwawienia. Konieczne jest częstsze monitorowanie kliniczne stanu pacjenta i kontrolowanie czasu krwawienia.</p> <p>Probenecyd: jednoczesne stosowanie probenecydu może znacząco zmniejszyć klirens ketoprofenu z osocza.</p> <p>Cyklosporyna, takrolimus: ryzyko dodatkowego działania nefrotoksycznego, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Tenofowir: podczas jednoczesnego stosowania fumaranu dizoproksylu z ketoprofenem występuje zwiększone ryzyko niewydolności nerek.</p> <p>Nikorandyl: jednoczesne stosowanie nikorandyli z NLPZ może zwiększać ryzyko ciężkich powikłań, takich jak owrzodzenie przewodu pokarmowego, perforacja i krwotok.</p>

Informacje	Dane																					
	<p>Inne</p> <p>NLPZ nasilają działanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i niektórych leków przeciwpadaczkowych (np. fenytoiny).</p> <p>Glikozydy naparstnicy: NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać filtrację nerkową i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.</p> <p>Ketoprofen wiąże się w dużym stopniu z białkami. W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami wiążącymi się z białkami osocza (takimi jak leki przeciwzakrzepowe, sulfonamidy, hydantoina) może być konieczne dostosowanie dawkowania w celu uniknięcia zwiększonego stężenia tych leków w osoczu na skutek wypierania ich z miejsc wiążących z białkami.</p> <p>Antybiotyki z grupy chinolonów: jednoczesne stosowanie z NLPZ zwiększa ryzyko drgawek.</p> <p>Leki beta-adrenolityczne: zmniejszenie skuteczności działania ketoprofenu.</p>																					
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. ▪ Występujące u pacjenta w przeszłości reakcje nadwrażliwości, takie jak skurcz oskrzeli, napad astmy oskrzelowej, zapalenie błony śluzowej nosa, pokrzywka lub innego rodzaju reakcje alergiczne wywołane podaniem ketoprofenu, salicylanów (w tym kwasu acetylosalicylowego) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). U takich pacjentów notowano ciężkie, rzadko zakończone zgonem przypadki reakcji anafilaktycznych. ▪ Trzeci trymestr ciąży ▪ Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie albo perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie. ▪ Skaza krwotoczna. ▪ Ciężka niewydolność serca. ▪ Ciężka niewydolność wątroby lub nerek. <p>Produktu leczniczego nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat.</p>																					
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane mogą występować z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Następujące działania niepożądane notowano podczas stosowania ketoprofenu u dorosłych:</p> <table border="1" data-bbox="597 1459 1365 1925"> <thead> <tr> <th data-bbox="597 1459 797 1518">Klasyfikacja układów MedDRA</th> <th data-bbox="797 1459 954 1518">Częstość występowania</th> <th data-bbox="954 1459 1365 1518">Działanie niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="597 1518 797 1669" rowspan="2">Zaburzenia krwi i układu chłonnego</td> <td data-bbox="797 1518 954 1633">Częstość nieznana</td> <td data-bbox="954 1518 1365 1633">Agranulocytoza, trombocytopenia (małopłytkowość), niewydolność szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="797 1633 954 1669">Rzadko</td> <td data-bbox="954 1633 1365 1669">Niedokrwistość pokrwotoczna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="597 1669 797 1738">Zaburzenia układu immunologicznego*</td> <td data-bbox="797 1669 954 1738">Częstość nieznana</td> <td data-bbox="954 1669 1365 1738">Reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="597 1738 797 1801">Zaburzenia psychiczne</td> <td data-bbox="797 1738 954 1801">Częstość nieznana</td> <td data-bbox="954 1738 1365 1801">Zmiany nastroju, depresja, omamy, stan splątania</td> </tr> <tr> <td data-bbox="597 1801 797 1925" rowspan="3">Zaburzenia układu nerwowego</td> <td data-bbox="797 1801 954 1837">Często</td> <td data-bbox="954 1801 1365 1837">Astenia, złe samopoczucie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="797 1837 954 1890">Niezbędnie często</td> <td data-bbox="954 1837 1365 1890">Bóle i zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność</td> </tr> <tr> <td data-bbox="797 1890 954 1925">Rzadko</td> <td data-bbox="954 1890 1365 1925">Parestezje</td> </tr> </tbody> </table>	Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Agranulocytoza, trombocytopenia (małopłytkowość), niewydolność szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia	Rzadko	Niedokrwistość pokrwotoczna	Zaburzenia układu immunologicznego*	Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny)	Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Zmiany nastroju, depresja, omamy, stan splątania	Zaburzenia układu nerwowego	Często	Astenia, złe samopoczucie	Niezbędnie często	Bóle i zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność	Rzadko	Parestezje
Klasyfikacja układów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane																				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Agranulocytoza, trombocytopenia (małopłytkowość), niewydolność szpiku kostnego, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia																				
	Rzadko	Niedokrwistość pokrwotoczna																				
Zaburzenia układu immunologicznego*	Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne (w tym wstrząs anafilaktyczny)																				
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Zmiany nastroju, depresja, omamy, stan splątania																				
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Astenia, złe samopoczucie																				
	Niezbędnie często	Bóle i zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność																				
	Rzadko	Parestezje																				

Informacje	Dane	
	Częstość nieznana	Zapalenie opon mózgowych jałowe, drgawki, zaburzenia smaku, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie)
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Szumy uszne
Zaburzenia serca**	Częstość nieznana	Niewydolność serca, migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zapalenie naczyń (włączając leukocytoklastyczne zapalenie naczyń)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Duszność, możliwość wystąpienia napadu astmy
	Częstość nieznana	Skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ), zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit [^]	Często	Niestrawność, nudności, ból brzucha, wymioty
	Niezbyt często	Zaparcie, biegunka, wzdęcie, zapalenie błony śluzowej żołądka
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód trawienny
	Częstość nieznana	Zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
	Bardzo rzadko	Podczas stosowania NLPZ opisywano ciężkie zaburzenia czynności wątroby z żółtaczką i stanem zapalnym
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, zaczerwienienie, świąd
	Częstość nieznana	Nadwrażliwość na światło lub objawy fotodermatozy, łysienie, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk, uczucie zmęczenia
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zwiększenie masy ciała
	Częstość nieznana	Hiperkaliemia, hyponatremia
Podmiot odpowiedzialny	„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A. 51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242E	
Numer(y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 26037	
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia	29 wrzesień 2020 r.	
Data ostatniej aktualizacji na	-	

Informacje	Dane
stronie EMA	
Status refundacyjny w Polsce	Refundowane w ramach grupy limitowej: 141.1 [91]

*Reaktywność dróg oddechowych obejmuje astmę, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność (zwłaszcza u pacjentów z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne); ** Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwale w dużych dawkach) może być związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic, np. zawału serca lub udaru. Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku ketoprofenu; ^ Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi są działania dotyczące przewodu pokarmowego. Owrzodzenie żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, również ze skutkiem śmiertelnym, mogą wystąpić, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Po podaniu produktu leczniczego odnotowano nudności, wymioty, biegunki, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smółkate stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, pogorszenie przebiegu zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna. Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Z badań klinicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ może być związane ze zwiększeniem ryzyka enteropatii. Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku ketoprofenu.

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W celu identyfikacji punktów końcowych spełniających powyższe wymogi w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej selumetynibu, przeanalizowano narzędzia oceny wyników zalecane do stosowania w populacji dzieci i młodzieży w wieku lat 3 i starszych cierpiących na NF1 PN. Produkt leczniczy Koselugo® należy do grupy leków przeciwnowotworowych [24], dlatego też analizując punkty końcowe dla tej jednostki chorobowej powołano się na następujące dokumenty:

- wytyczne EMA „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products” EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [92],
- wytyczne FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [41].

W tabeli poniżej (Tabela 27) przedstawiono punkty końcowe omawiane w dokumentach wymienionych powyżej.

Tabela 27. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [92]	<p>Jako pierwszorzędowe punkty końcowe należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)/ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS), ✓ odsetek wyleczeń (ang. <i>cure rate</i>), ✓ przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). <p>W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr: całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR).</p> <p>W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i <i>vice versa</i>.</p> <p>Bez względu na to czy PFS czy OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy parametry takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ▪ odsetek stabilizacji nowotworu (ang. <i>rate of tumour stabilisation</i>), ▪ ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL), <p>powinny być również przedstawione.</p> <p>Do pozostałych zalecanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas trwania odpowiedzi;

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
	<ul style="list-style-type: none"> monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu.
Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [92]	<p>Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego należy rozważyć w oparciu o względną toksyczność badanego produktu leczniczego.</p> <p>Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE, (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) opracowanym przez amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów.</p> <p>Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego.</p>
Wytyczne FDA z 2018 roku dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [41]	<p>Istotne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolnego od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) lub czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>, TTP), ✓ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS) lub zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS), ✓ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ✓ odpowiedź całkowita (CR), ✓ biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowych, ✓ punkty końcowe wiążące się z oceną objawów np. poprawa objawów, czas wystąpienia progresji objawów raka.

Bazując na danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego, z dziedziny onkologii i hematologii dziecięcej oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 28).

Tabela 28. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (BOR); Odpowiedź całkowita (CR); Odpowiedź częściowa (PR); Choroba stabilna. Przeżycie bez progresji choroby (PFS); Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); Progresja choroby; Czas trwania odpowiedzi (DOR); Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); Trwała odpowiedź na leczenie; Wskaźnik wzrostu PN; Jakość życia (np. PedsQL); Postrzeganie zmiany w związku z leczeniem wg GIC; Ocena nasilenia bólu (NRS-11; PII); Ocena funkcji motorycznych wg systemu PROMIS; Zakres ruchu (ang. <i>range of motion</i>); Ocena siły mięśni (MMT); Ocena zręczności manualnej; Ocena oszpeceenia; 6-minutowy test marszu; Ocena funkcji dróg oddechowych (badanie snu, testy czynności płuc), jelit/pęcherza moczowego (kwestionariusz dysfunkcji mikcji zgłaszany przez pacjenta) oraz okulistyki. 	<ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/ leczenia; Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); Poszczególne zdarzenia niepożądane wg CTCAE; Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach.

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW (TYP BADANIA)

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [4], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Koselugo®,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPLWMIPIB, WHO-UMC itp.,
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa,
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Koselugo®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Koselugo® zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii selumety nibem w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1 PN).

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (Rozdział 9.1). Leczenie selumety nibem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*) [4], Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r., jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [103] oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (*Higgins 2022*).

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji monoterapii selumety nibem: produkt leczniczy Koselugo® (10 mg, 25 mg, kapsułki twarde) w leczeniu NF1 PN u osób spełniających kryteria do proponowanego oraz zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Koselugo® względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatora jakim jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC), wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.* [111].

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie

analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [103].

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Koselugo® (selumety nib) w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego oraz zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Koselugo® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 3-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [4], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Koselugo® w populacji dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z NF1 PN.

W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Koselugo® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego oraz zatwierdzonego przez Ministerstwo Zdrowia programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych selumety nibu w analizowanym wskazaniu.

8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych (od ≥ 3 do ≤ 18 r.ż.) z neurofibromatozą typu 1 (NF1) oraz objawowymi, nieoperacyjnymi nerwiakowłókniakami splotowatymi (PN). Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (załącznik 9.1).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Koselugo® (10 mg, 20 mg kapsułki twarde): selumetynib stosowany w monoterapii (SEL); schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodny z ChPL [24]. Zalecana dawka wynosi 25 mg/m powierzchni ciała (pc.), przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC) rozumiane jako naturalny przebieg choroby.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); ○ Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (BOR); ○ Odpowiedź całkowita (CR); ○ Odpowiedź częściowa (PR); ○ Choroba stabilna. ▪ Przeżycie bez progresji choroby (PFS); ▪ Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); ▪ Progresja choroby; ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Trwała odpowiedź na leczenie; ▪ Wskaźnik wzrostu PN; ▪ Jakość życia (np. PedsQL); ▪ Postrzeganie zmiany w związku z leczeniem wg GIC; ▪ Ocena nasilenia bólu (NRS-11; PII); ▪ Ocena funkcji motorycznych wg systemu PROMIS; ▪ Zakres ruchu (ang. <i>range of motion</i>); ▪ Ocena siły mięśni (MMT); ▪ Ocena zręczności manualnej; ▪ Ocena oszpeceń; ▪ 6-minutowy test marszu (6-MWT); ▪ Ocena funkcji dróg oddechowych (badanie snu, testy czynności płuc), jelit/pęcherza moczowego (kwestionariusz dysfunkcji mikcji zgłaszany przez pacjenta) oraz okulistyki. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane wg CTCAE; ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności*; ▪ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne ▪ W ramach analiz dodatkowych uwzględniane będą: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analiza efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa): dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy (jeśli są dostępne), opisy przypadków, opisy serii przypadków; ○ Poszerzona ocena bezpieczeństwa: dane z ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB, FDA, WHO-UMC oraz dane pochodzące z dodatkowych badań zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania selumetynibu. 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^] 	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

* Ze względu na rzadki charakter choroby do analizy głównej włączano dowody niższej wiarygodności tj. badania eksperymentalne jednoramienne. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTM: „W przypadku chorób rzadkich i/lub uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne, szczególnie gdy taki rodzaj badań jest rekomendowany przez organy rejestracyjne”.

[^]Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Opis programu lekowego dla produktu leczniczego Koselugo

W poniższej tabeli przedstawiono opis proponowanego programu lekowego po ocenie MZ.

Załącznik: Program lekowy „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami spłotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu prowadzona jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Nerwiakowłókniaków Spłotowatych u Chorych z Neurofibromatozą Typu 1 (NF1), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 1.18 r.z.; powierzchnia ciała ≥ 0,55 m²; zdolność do połknięcia całych kapsułek bez niszczenia ich otoczki i wysypywania zawartości; potwierdzone rozpoznanie NF-1 wg kryteriów konferencji konsensusu NIH-98; objawowy, nieoperacyjny nerwiakowłókniak spłotowaty (PN) co najmniej 3 cm w jednym wymiarze, którego nie można całkowicie usunąć chirurgicznie bez ryzyka znaczących powikłań z powodu lokalizacji lub bezpośredniego sąsiedztwa ważnych życiowo struktur anatomicznych, inwazyjności lub bogatego unaczynienia, powodującego określone ryzyko chirurgiczne zabiegu. <p>Świadczeniobiorca, który przeszedł resekcję PN może kwalifikować się do leczenia pod warunkiem, że PN nie został</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka selumetynbu wynosi 25mg/m² powierzchni ciała, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę (co około 12 godzin).</p> <p>Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała (mg/m²) i zaokrąglana do najbliższej dostępnej wartości dawki 5 mg (lub 10 mg (do maksymalnej pojedynczej dawki 50 mg).</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie zalecanej dawki zgodnie z aktualną CNPL.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> oznaczenie stężenia aminotransferazy alaminowej; oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej; oznaczenie stężenia albuminy; oznaczenie stężenia bilirubiny; ocena aktywności kinazy fosfokreatynowej; oznaczenie stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia hemoglobiny; ocena koagulogramu; pomiar ciśnienia tętniczego krwi; ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) wywiad w kierunku występowania zaburzeń czynności lewej komory serca u pacjentów z początkową wartością LVEF poniżej dolnej granicy normy (DGN), echokardiografia – ocena LVEF (przed rozpoczęciem leczenia LVEF powinna być wyższa niż DGN); ocena wolumetryczna PN w badaniu MR (wynik nie starszy niż dwa miesiące); szczegółowe badanie okulistyczne z wykluczeniem obecnej lub przebytej w przeszłości retinopatii surowiczej sirodawkowej obecnej lub przebytej w przeszłości niedrożności żyły

<p>całkowicie wyliczły i możliwa jest jego ocena wolumetryczna za pomocą badania rezonansu magnetycznego;</p> <p>6) stan sprawności:</p> <p>a) dorośli i dzieci w wieku co najmniej 16 lat stan sprawności co najmniej 70% w skali Karnofsky'ego,</p> <p>b) dzieci w wieku poniżej 16 r.z. co najmniej 70% w skali Lansky'ego;</p> <p>7) adekwatna wydolność nierządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (dalej ChPL);</p> <p>8) nieobecność istotnych stanów i schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego, w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>9) brak trwałej terapii przeciwnowotworowej niezależnie od przyczyny, w tym zwłaszcza: radioterapii, chemioterapii, terapii hormonalnej, przeciwnowotworowej immunoterapii lub terapii biologicznej;</p> <p>10) nieobecność transformacji złośliwej PN do złośliwego guza osłonek nerwów obwodowych (MPNST), w PN o radiologicznych lub klinicznych cechach pobudzenia (tzw. Atypowe PN) na podstawie biopsji i badania histopatologicznego;</p> <p>11) brali zmian patologicznych w dokładnym badaniu okulistycznym sugerujących odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) lub centralną surowiczą retinopatię (ang. central serous retinopathy, CSR) ze zmniejszoną ostrością widzenia oraz jaskrę (nie wlicza się w to zaburzeń widzenia</p>	<p>siatkówkowej oraz ocenę ciśnienia śródgałkowego (IOP) i wykluczeniem niekontrolowanej jaskry;</p> <p>13) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała;</p> <p>14) ocena ryzyka zadławienia kapsułką zaburzeń polykania;</p> <p>2. Monitorowanie</p> <p>2.1. Monitorowanie leczenia pacjentów</p> <p>1) ocena wolumetryczna PN w badaniu MR;</p> <p>2) pomiar wzrostu i masy dziecka z określeniem powierzchni ciała (w celu dostosowania dawki leku);</p> <p>3) echokardiografia – ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF);</p> <p>4) ocena okulistyczna;</p> <p>5) badania laboratoryjne dotyczące wątroby:</p> <p>a) oznaczenie stężenia aminotransferazy (aminowej),</p> <p>b) oznaczenie stężenia aminotransferazy asparaginowej;</p> <p>c) oznaczenie stężenia albuminy;</p> <p>d) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) ocena zmian skórnych i zaburzeń tkanki podsukornej;</p> <p>7) ocena krzepliwości (w tym międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy).</p> <p>Badania wykonuje się</p> <p>1) nie rzadziej niż co 4 cykle leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym do 2 lat;</p> <p>2) nie rzadziej niż co 6 cykli leczenia w przypadku pacjentów przebywających w programie lekowym powyżej 2 lat.</p>
--	---

<p>związanych z powikłaniami rozwoju typowych dla NF1 guzów nerwów wzrokowych lub PN oczodołu);</p> <p>12) upłynięcie co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) 4 tygodni od ewentualnego leczenia farmakologicznego z powodu PN oraz ustąpienie wszystkich ostrych działań niepożądanych, b) upłynięcie co najmniej 6 tygodni od zastosowanej radioterapii, c) upłynięcie co najmniej 4 tygodni od zabiegu chirurgicznego; <p>13) brak przeciwwskazań do stosowania selumetylbii;</p> <p>14) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>W związku z bezpieczeństwem stosowania leczenie może zostać czasowo wstrzymane zgodnie z zapisami aktualnej ChPL.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p>		<p>3) każdorazowo w przypadku wskazan klinicznych albo wyłączenia pacjenta z programu.</p> <p>2.2. Monitorowanie skuteczności terapii</p> <p>Na podstawie wyników oceny wolumetrycznej PN w badaniu MR określa się dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) całkowitą odpowiedź (CR) rozumianą jako brak obecności wybranego do oceny PN; 2) odpowiedź częściową (PR) rozumianą jako zmniejszenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową PR uznaje się za niepotwierdzony przy pierwszym wykryciu, potwierdzony po ponownym zaobserwowaniu w kolejnym wolumetrycznym MR; 3) chorobę stabilną (SD) rozumianą jako niewystarczającą zmianą objętości wybranego do oceny leczenia PN w stosunku do wartości wyjściowej, aby kwalifikować się do PR lub progresji choroby; 4) progresję choroby (PD) rozumianą jako zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową potwierdzone w kolejnym wolumetrycznym MR. <p>Dane gromadzone są w SMPT i analizowane przez Zespół Koordynacyjny, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku, określając przy tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czas do progresji (PFS); 2) całkowitą odsetek odpowiedzi w programie lekowym.
--	--	--

<p>1) brak korzyści klinicznych lub progresja choroby, rozumiana jako zwiększenie objętości wybranego do oceny leczenia PN o 20% lub więcej w porównaniu z wartością wyjściową, potwierdzone w kolejnym wolumetrycznym MR;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na selumetylb lub na kortykosteroidową substancję pomocniczą;</p> <p>3) wystąpienie zagrażającej życiu lub narutowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL;</p> <p>4) klinicznie istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub utrzymujący się stan sprawności:</p> <p>a) niższy niż 70% według skali Karnofsky'ego w przypadku dorosłych i dzieci mających co najmniej 15 lat,</p> <p>b) niższy niż 70% według skali Lansky'ego w przypadku dzieci poniżej 16 lat;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwią dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia selumetylbem ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>		<p>2.3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na ządanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SNMP) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, w tym wskaźników wymienionych w pkt. 2.2., z częstotliwością zgodną z opisem programu;</p> <p>3) kliniczne przekazywanie informacji sprawozdań wto-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	--	--

9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r. [91].

W ramach mechanizmów refundacyjnych dla dzieci w wieku lat 3 i starszych z NF1 PN dostępne są leki przeciwbólowe. W ramach WLR finansowane są także produkty lecznicze dla dorosłych pacjentów z NF1 PN (pregabalina, tapentadol, chlorowodorek naloksonu + chlorowodorek oksykodonu) [91], których nie zamieszczono w poniższej tabeli z uwagi na to, że nie są one adekwatne dla rozważanej populacji docelowej.

Tabela 30. Dostępne leki przeciwbólowe w ramach mechanizmów refundacyjnych dla pacjentów z NF1 PN

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zwerność opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolite oznaczenie towarowe	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysockość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań poza refundacyjnymi objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysockość dopłaty świadczeniobiorcy
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043 910	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; bólu chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w CHPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w CHPL	ryczałt	7,17
										<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przetrzucami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; bólu chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie	ryczałt	7,17
Carbamazepinum	Finleprin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909991014 117	159.1, Lek przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	7,17	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909991030 315	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,79	11,33	14,31	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wszystkie zarejestrowane wskazania - leczenie nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w CHPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w CHPL	ryczałt	7,17
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991014 216	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	12,95	13,60	17,08	12,41	Padaczka	Wszystkie zarejestrowane wskazania - leczenie nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w CHPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w CHPL	ryczałt	7,87

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	5909991014 223	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	21,58	22,66	27,47	20,69	Padaczka	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	ryczałt	9,98
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt.	590990244 515	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,82	12,41	16,39	15,52	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Zakres wskazań objętych refundacją	ryczałt	4,07
Carbamazepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt.	590990244 614	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	23,63	24,81	31,03	31,03	Padaczka	Zakres wskazań objętych refundacją	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carbamazepinum	Tęgi etol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341 917	159.2, Lek1 przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,21	8,22	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	ryczałt 4,19
									Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	ryczałt
Carbamazepinum	Tęgi etol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341 924	159.2, Lek1 przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	15,12	15,88	20,56	20,56	Wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji	ryczałt 3,20
									Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatań ości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909990120 215	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	9,72	10,21	19,19	10,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	ryczałt	6,05
				<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwaniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w CHPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w CHPL	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwaniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w CHPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w CHPL	ryczałt	6,59					
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909990120 116	159.1, Lekki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,79	12,32	15,80	12,41	Padaczka	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	ryczałt	6,59
				<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwaniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w CHPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w CHPL	<1>-stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerwaniem w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>-neuralgia w przypadkach innych niż określone w CHPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w CHPL	ryczałt	6,59					
Fentanylum	Durogesic, system transdermalny, 100 µg/h	5 szt.	5909990765 713	152.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - postacie do stosowania przezskórnego	8,100	85,05	99,50	99,50	Neuralgia popękawicowa przewlekła; Nowotwory żółtawe; Wieleobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I-	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatn ości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fentanylum	Durogeac, system transdermaln y, 25 µg/h	5 szt.	590990765 416	152,4, Opoidowe leki przedwobolowe - postacie do stosowania przezskórnego	30,62	32,15	39,11	33,38	odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulażgia	Zakres wskazań objętych refundacją	ryczalt	8,93
Fentanylum	Durogeac, system transdermaln y, 50 µg/h	5 szt.	590990765 515	152,4, Opoidowe leki przedwobolowe - postacie do stosowania przezskórnego	48,60	51,03	61,48	61,48	odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulażgia	Zakres wskazań objętych refundacją	ryczalt	3,20
Fentanylum	Durogeac, system transdermaln y, 75 µg/h	5 szt.	590990765 614	152,4, Opoidowe leki przedwobolowe - postacie do stosowania przezskórnego	64,80	68,04	81,01	81,01	odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulażgia	Zakres wskazań objętych refundacją	ryczalt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fentanylum	Fenta MX 50, system transdermaln y, 50 µg/h	5 szt.	5909990054 626	152,4, Opioidowe leki przedwłókowe - postacie do stosowania przezskórnego	54,00	56,70	67,15	66,76	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobławowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzulinna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	3,59
Fentanylum	Fenta MX 75, system transdermaln y, 75 µg/h	5 szt.	5909990054 664	152,4, Opioidowe leki przedwłókowe - postacie do stosowania przezskórnego	81,00	85,05	98,02	98,02	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobławowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzulinna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	3,20
Fentanylum	Fentanyl Actavis, system transdermaln y, plaster, 100 µg/h	10 szt.	5909991204 853	152,4, Opioidowe leki przedwłókowe - postacie do stosowania przezskórnego	217,73	228,62	247,08	247,08	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobławowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzulinna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	6,40
Fentanylum	Fentanyl Actavis, system transdermaln y	5 szt.	5909990000 098	152,4, Opioidowe leki przedwłókowe - postacie do stosowania przezskórnego	107,14	112,50	126,95	126,95	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobławowy	ryczałt	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatn ości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	V, plaster, 100 µg/h								miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaurzałga			
Fentanylum	Fentanyl Actavis, system transdermaln V, plaster, 25 µg/h	10 szt.	5909991204 822	152.4, Opioidowe leki przedwobolowe - postacie do stosowania przekąsnego	56,05	58,85	69,30	66,76	Neurałgia popółpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaurzałga	ryczalt		5,74
Fentanylum	Fentanyl Actavis, system transdermaln V, plaster, 50 µg/h	10 szt.	5909991204 839	152.4, Opioidowe leki przedwobolowe - postacie do stosowania przekąsnego	109,62	115,10	129,55	129,55	Neurałgia popółpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaurzałga	ryczalt		3,20
Fentanylum	Fentanyl Actavis, system transdermaln V, plaster, 50 µg/h	5 szt.	5909990000 050	152.4, Opioidowe leki przedwobolowe - postacie do stosowania przekąsnego	54,00	56,70	67,15	66,76	Neurałgia popółpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaurzałga	ryczalt		3,59

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fentanylum	Fentanyl Actavis, system transdermaln y, plaster, 75 µg/h	10 szt.	5909991204 846	152.4, Opioidowe leki przedwłóbowe - postacie do stosowania przezskórnego	163,08	171,23	188,20	188,20	Neurałgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaurzałga	ryczalt		4,80
				Neurałgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaurzałga								
Fentanylum	Fentanyl Actavis, system transdermaln y, plaster, 75 µg/h	5 szt.	5909990000 081	152.4, Opioidowe leki przedwłóbowe - postacie do stosowania przezskórnego	79,97	83,97	96,94	96,94	Neurałgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaurzałga	ryczalt		3,20
				Neurałgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaurzałga								
Fentanylum	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	1 but.po 2,9 ml (20 daw.)	5909990699 735	152.2, Opioidowe leki przedwłóbowe - postacie do stosowania donosowego	355,16	372,92	394,56	394,56	Ból przebiegający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową*	ból przebiegający u dzieci z chorobą nowotworową**	ryczalt	3,20
				Ból przebiegający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową*								
Fentanylum	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 200 µg/dawkę	1 but.po 5 ml (40 daw.)	5909990699 889	152.2, Opioidowe leki przedwłóbowe - postacie do stosowania donosowego	716,27	752,08	782,87	782,87	Ból przebiegający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową*	ból przebiegający u dzieci z chorobą nowotworową**	ryczalt	3,20
				Ból przebiegający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową*								
Fentanylum	Instanyl, aerozol do nosa, roztwór, 50 µg/dawkę	1 but.po 1,8 ml (10 daw.)	5909990699 643	152.2, Opioidowe leki przedwłóbowe - postacie do stosowania donosowego	174,60	183,33	200,40	200,40	Ból przebiegający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową*	ból przebiegający u dzieci z chorobą nowotworową**	ryczalt	3,20
				Ból przebiegający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową*								

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatn ości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fentanylum	Matrifen 100 mikrogramów /godzinę system transdermaln y, system transdermaln y, 100 µg/h	5 szt.	5909990043 380	152.4, Opioidowe leki przedwłókowe - postacie do stosowania przezskórnego	113,40	119,07	133,52	133,52	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt		3,20
				152.4, Opioidowe leki przedwłókowe - postacie do stosowania przezskórnego	13,61	14,29	18,65	16,02	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt		5,83
Fentanylum	Matrifen 25 mikrogramów /godzinę system transdermaln y, system transdermaln y, 25 µg/h	5 szt.	5909990043 279	152.4, Opioidowe leki przedwłókowe - postacie do stosowania przezskórnego	28,35	29,77	36,72	33,38	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt		6,54
				152.4, Opioidowe leki przedwłókowe - postacie do stosowania przezskórnego	56,70	59,54	69,99	66,76	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy	ryczałt		6,43

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	V. system transdermaln V. 50 µg/h								miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współzależna oraz typu II – kaurzałga			
Fentanylum	Matriflen 75 mikrogranów /godzinę system transdermaln V. system transdermaln V. 75 µg/h	5 szt.	5909990043 224	152.4, Opakowanie leki przedwziewne - postacie do stosowania przeterminowanego	85,05	89,30	102,28	100,14	Wieloozbiorowy miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współzależna oraz typu II – kaurzałga	ryczałt		5,34
Fentanylum	PecFent, aeroszol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	5909990955 503	152.2, Opakowanie leki przedwziewne - postacie do stosowania dorosłego	139,32	146,29	162,10	162,10	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową ^g	ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową ^{g,h}	ryczałt	3,20
Fentanylum	PecFent, aeroszol do nosa, roztwór, 100 µg/dawkę	4 but. po 1,55 ml	5909990955 527	152.2, Opakowanie leki przedwziewne - postacie do stosowania dorosłego	561,60	589,68	616,81	616,81	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową ^g	ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową ^{g,h}	ryczałt	3,20
Fentanylum	PecFent, aeroszol do nosa, roztwór, 400 µg/dawkę	1,55 ml (1 butelka)	5909990955 541	152.2, Opakowanie leki przedwziewne - postacie do stosowania dorosłego	139,32	146,29	162,10	162,10	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową ^g	ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową ^{g,h}	ryczałt	3,20
Fentanylum	PecFent, aeroszol do nosa, roztwór, 400 µg/dawkę	4 but. po 1,55 ml	5909990955 558	152.2, Opakowanie leki przedwziewne - postacie do stosowania dorosłego	561,60	589,68	616,81	616,81	Ból przebijający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową ^g	ból przebijający u dzieci z chorobą nowotworową ^{g,h}	ryczałt	3,20
Gabapentifium	Gabapentifium Aurovitas, 100 szt.		5909991331 108	165.0, Lek przeciwpadaczkowe do	11,88	12,47	16,69	16,47	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w CHPL - leczenie	ryczałt	3,42

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatn ości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	kaps. twarde, 100 mg			stosowania doustnego - gabapentyna						wspomagające u chorych na nowotwory		
Gabapentinum	Gabapentín Aurovitas, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	5909991331 153	165.0, Lekí przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	35,64	374,2	46,00	46,00	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentín Aurovitas, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	5909991331 207	165.0, Lekí przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	47,52	49,90	59,84	59,84	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentín Teva, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	5909990339 495	165.0, Lekí przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	15,66	16,44	20,66	16,47	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	7,39
Gabapentinum	Gabapentín Teva, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	5909991425 340	165.0, Lekí przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	35,10	36,86	45,44	45,44	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentín Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	5909990339 709	165.0, Lekí przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	38,88	40,82	49,40	49,40	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentín Teva, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	5909990339 600	165.0, Lekí przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	53,24	55,90	65,84	65,84	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,20
Gabapentinum	Gabapentín Teva, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	5909990338 542	165.0, Lekí przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	82,08	86,18	98,76	98,76	Padaczka oporna na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	3,56

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatn ości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gabapentinum	Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	5909990338 658	165.0, Lek1 przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	112,32	117,94	131,88	131,73	Pałacza opoma na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	4,89
Gabapentinum	Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg	100 szt.	590990769 216	165.0, Lek1 przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	17,01	17,86	22,08	16,47	Pałacza opoma na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	8,81
Gabapentinum	Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg	100 szt.	590990769 315	165.0, Lek1 przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	50,65	53,18	61,76	49,40	Pałacza opoma na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	15,56
Gabapentinum	Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg	100 szt.	590990769 414	165.0, Lek1 przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	66,74	70,08	80,02	65,87	Pałacza opoma na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	17,35
Gabapentinum	Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg	100 szt.	590991017 422	165.0, Lek1 przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	97,96	102,86	115,44	98,80	Pałacza opoma na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	20,20
Gabapentinum	Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg	100 szt.	590991017 521	165.0, Lek1 przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	113,72	119,41	139,34	131,73	Pałacza opoma na leczenie	ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory	ryczałt	6,35
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt.	590990412 112	14.1.1, Nesteroidowe leki przeciwpalnicze do stosowania doustnego &	9,49	9,96	12,59	9,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,72

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ketoprofenum	Fabrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 szt.	5909900413 317	141.1, Nesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego &	13,92	14,62	17,96	12,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	był w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	11,47
Ketoprofenum	Ketokaps Med, kaps. miękkie, 100 mg	30 szt.	5909901436 056	141.1, Nesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego &	8,59	9,02	11,65	9,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	był w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	6,78
Ketoprofenum	Ketokaps Med, kaps. miękkie, 100 mg	60 szt.	5904055005 070	141.1, Nesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego &	17,17	18,03	22,37	19,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	był w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	12,63
Ketoprofenum	Ketonal Duo, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 szt.	5909900064 694	141.1, Nesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego &	16,63	17,46	21,09	14,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	był w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	13,79
Ketoprofenum	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909900046 485	141.1, Nesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego &	11,34	11,91	14,54	9,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	był w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	9,67
Ketoprofenum	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 szt.	5909900794 553	141.1, Nesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego &	5,75	6,04	7,94	6,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	był w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	4,70
Ketoprofenum	Profenid, czopki, 100 mg	10 szt.	5909900098 514	141.1, Nesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego &	7,94	8,34	11,34	11,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	był w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	5,67

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatn ości	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ketoprofenum	Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	590990760 718	141.1, Nesteroidowe leki przeciwwzapalne do stosowania doustnego &	8,64	9,07	11,70	9,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	6,83
				141.1, Nesteroidowe leki przeciwwzapalne do stosowania doustnego &	10,99	11,54	14,18	9,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych - w przypadkach innych niż określone w CHPL	50%	9,31
Oxycodoni hydrochloridum	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	100 szt.	590990940 759	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	59,40	62,37	72,28	63,29	Neuralgia popękawkowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna od typu II - kaurzağa	ryczak	ryczak	12,19
				150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	118,80	124,74	138,65	126,58	Neuralgia popękawkowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna od typu II - kaurzağa	ryczak	ryczak	15,27
Oxycodoni hydrochloridum	Accordeon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	100 szt.	590990941 407	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	237,60	249,48	267,39	253,17	Neuralgia popękawkowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół	ryczak	ryczak	19,91
				150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon								



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Oxycodoni hydrochloridum	Accordion, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	100 szt.	590990941568	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	475,20	498,96	522,29	506,33	bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	27,34
Oxycodoni hydrochloridum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	590990643543	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	34,99	36,74	44,11	37,98	bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	9,33
Oxycodoni hydrochloridum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	590990644001	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	69,98	73,48	84,48	75,95	bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	11,73

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Oxyradonil hydrochloridum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	5909990644 025	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	139,97	146,97	161,97	151,90	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobłajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	13,48
Oxyradonil hydrochloridum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	5909990643 905	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	17,82	18,71	23,46	18,99	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobłajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	7,67
Oxyradonil hydrochloridum	OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	5909990644 049	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	279,94	293,94	312,94	303,80	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobłajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczałt	ryczałt	15,97
Oxydolar hydrochloridum	Oxydolar, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 szt.	5909990839 643	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	30,93	32,48	36,85	37,98	Neuralgia popodpaskowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobłajowy	ryczałt	ryczałt	5,07

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
									miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współzależna oraz typu II – kaurzałga			
Oxycodon hydrochloridum	Oxycodon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 szt.	590990839 780	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	61,86	64,95	75,95	75,95	Neuralgia popękawkowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współzależna oraz typu II – kaurzałga	ryczałt		3,20
Oxycodon hydrochloridum	Oxycodon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 szt.	590990840 038	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	123,72	129,91	144,91	144,91	Neuralgia popękawkowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współzależna oraz typu II – kaurzałga	ryczałt		3,41
Oxycodon hydrochloridum	Oxycodon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 szt.	590990839 469	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	15,47	16,24	20,99	18,99	Neuralgia popękawkowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współzależna oraz typu II – kaurzałga	ryczałt		5,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań zarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Oxycodon hydrochloridum	Oxycodon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 szt.	5909990840 182	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	247,45	259,82	278,82	278,82	Neuralgia popękaszowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobólajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczalt		6,83
									Neuralgia popękaszowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobólajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczalt		3,76
Oxycodon hydrochloridum	Rethobon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl.	5909991184 827	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	29,69	31,17	38,54	37,98	Neuralgia popękaszowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobólajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczalt		4,86
									Neuralgia popękaszowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobólajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczalt		7,69
Oxycodon hydrochloridum	Rethobon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl.	5909991184 865	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	63,44	66,61	77,61	75,95	Neuralgia popękaszowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobólajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczalt		4,86
									Neuralgia popękaszowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobólajowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współzależna oraz typu II - kaurzałga	ryczalt		7,69
Oxycodon hydrochloridum	Rethobon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl.	5909991184 902	150.1. Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	134,46	141,18	156,18	151,90	Neuralgia popękaszowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobólajowy	ryczalt		7,69
									Neuralgia popękaszowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobólajowy	ryczalt		7,69

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTN lub inny kod jednolicznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Oxycodoni hydrochloridum	Rellebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl.	5909991184 940	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	17,06	1.791	22,66	18,99	miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaurzałga		ryczałt	6,87
Oxycodoni hydrochloridum	Rellebon, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl.	5909991184 940	150.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - oksykodon	279,94	293,94	312,94	303,80	Neurałgia popękawkowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Miejscowy zespół bólowy typu I - oddechowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaurzałga		ryczałt	15,97

^{*)}Ból przebiegający u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, którzy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawani są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków; ^{**)}Ból przebiegający u dzieci z chorobą nowotworową, które w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego poddawane są opioidowej terapii podtrzymującej, a u których istnieją udokumentowane przeciwwskazania do stosowania innych krótkotrwałe działających opioidów lub stwierdzono nieskuteczność tych leków;
^{*)}Produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne

10. PIŚMIENNICTWO

1. AAP (American Academy of Pediatrics) <https://www.aap.org/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
2. Abramowicz A, Gos M, Neurofibromina – budowa i funkcje białka w kontekście patogenezy nerwiakowłókniakowości typu I*, Postępy Hig Med Dosw (online), 2015; 69: 1331-1348
3. Adjei, AA. Blocking Oncogenic Ras Signaling for Cancer Therapy. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(14):1062-1074.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016
5. Akshintala, S; Baldwin, A; Liewehr, DJ et al. Longitudinal Evaluation of Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1: Growth Analysis of Plexiform Neurofibromas and Distinct Nodular Lesions. *Neuro-oncology*. 2020.
6. Anderson, JL; Gutmann, DH. Neurofibromatosis Type 1. *Handbook of clinical neurology*. 2015; 132: 75-86.
7. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), <http://www.aotm.gov.pl> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
8. AOTMiT: Koselugo (selumety nib) we wskazaniu: leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków spłotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Opracowanie analityczne https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Koselugo_13_2022_BIP.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
9. AOTMiT: wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/wykaz_tli.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
10. AstraZeneca Data on File. Physician Qualitative Research and Market Research. 2019.
11. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, Widemann BC; OPPN Working Group. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology*. 2017 Jan;124(1):123-132. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.020.
12. Avery, RA; Katowitz, JA; Fisher, MJ et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology*. 2017;124(1):123-132.
13. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <https://awmsg.nhs.wales/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
14. Bata, BM; Hodge, DO; Mohny, BG. Neurofibromatosis Type 1: A Population-Based Study. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2019;56(4):243-247 (abstrakt).
15. Batista PB, Bertollo EM, Costa Dde S, Eliam L, Cunha KS, Cunha-Melo JR, Darrigo Junior LG, Geller M, Gianordoli-Nascimento IF, Madeira LG, Mendes HM, Miranda DM, Mata-Machado NA, Morato EG, Pavarino ÉC, Pereira LB, Rezende NA, Rodrigues Lde O, Sette JB. Neurofibromatosis: part 2—clinical management. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Jun;73(6):531-43. doi: 10.1590/0004-282X20150042.
16. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P; NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Feb 3;15(1):37. doi: 10.1186/s13023-020-1310-3.
17. G-BA (resolution) Koselugo: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5266/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_EN.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
18. Blakeley, JO; Plotkin, SR. Therapeutic Advances for the Tumors Associated with Neurofibromatosis Type 1, Type 2, and Schwannomatosis. *Neuro-oncology*. 2016;18(5):624-638.
19. Boston Children's Hospital. Neurofibromatosis Symptoms and Causes. Available at <http://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/n/neurofibromatosis/symptoms-and-causes> (Accessed 07 July 2020).
20. Bręńska I., Kuls K., Służewski W., Figlerowicz M., Nerwiakowłókniakowość typu 1 – problemy diagnostyczne; opis przypadku, „Polski Przegląd Neurologiczny”, 2012, 8(1), 43–46.
21. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), <http://www.cadth.ca/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
22. Canavese, F; Krajbich, JI. Resection of Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Journal of pediatric orthopedics*. 2011;31(3):303-311.

23. Cawthon, RM; Weiss, R; Xu, GF et al. A Major Segment of the Neurofibromatosis Type 1 Gene: Cdna Sequence, Genomic Structure, and Point Mutations. *Cell*. 1990;62(1):193-201.
24. Charakterystyka Produktu leczniczego Koselugo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_pl.pdf; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 16.01.2023 r. [dostęp: 05.05.2023]
25. ChPL Gabapentin Teva: https://leki.urpl.gov.pl/files/GabapentinTeva_kaps_300mg.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
26. ChPL Ibuprofen Hasco
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiy8bOfO9_6AhUW-BoKHZkyCsAQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F24385%2Fcharacteristic&usq=AOvVaw3rxfy_E-bmAHDmCzY3L0np [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
27. Clementi, M; Milani, S; Mammi, I et al. Neurofibromatosis Type 1 Growth Charts. *American journal of medical genetics*. 1999;87(4):317-323.
28. Cnossen, M. H., de Goede-Bolder, A., Van den Broek, K. M., Waasdorp, C. M. E., Oranje, A. P., Stroink, H., & Niermeijer, M. F. (1998). A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Archives of disease in childhood*, 78(5), 408-412.
29. Dagalakis, U; Lodish, M; Dombi, E et al. Puberty and Plexiform Neurofibroma Tumor Growth in Patients with Neurofibromatosis Type I. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(3):620-624.
30. DeBella, K; Poskitt, K; Szudek, J et al. Use of "Unidentified Bright Objects" on Mri for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children. *Neurology*. 2000;54(8):1646-1651.
31. Dombi, E; Solomon, J; Gillespie, AJ et al. Nf1 Plexiform Neurofibroma Growth Rate by Volumetric Mri: Relationship to Age and Body Weight. *Neurology*. 2007;68(9):643-647.
32. Duong, TA; Sbidian, E; Valeyrie-Allanore, L et al. Mortality Associated with Neurofibromatosis 1: A Cohort Study of 1895 Patients in 1980-2006 in France. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6(1):18.
33. EHA (European Hematology Association): <https://ehaweb.org/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
34. EMA Summary of opinion: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-koselugo_en.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
35. ESMO (European Society for Medical Oncology): <https://www.esmo.org/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
36. European Medicines Agency. (2021). EMA/549867/2021. Assessment report Koselugo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf, [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
37. Evans, DG; Baser, ME; McGaughran, J et al. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours in Neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39(5):311-314.
38. Evans, DG; Howard, E; Giblin, C et al. Birth Incidence and Prevalence of Tumor-Prone Syndromes: Estimates from a Uk Family Genetic Register Service. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152a(2):327-332.
39. Evans, DGR; O'Hara, C; Wilding, A et al. Mortality in Neurofibromatosis 1: In North West England: An Assessment of Actuarial Survival in a Region of the Uk since 1989. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(11):1187-1191.
40. FDA – historia zatwierdzenia produktu leczniczego Koselugo® <https://www.drugs.com/history/koselugo.html> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
41. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucrm071590.pdf>; [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
42. Ferner, RE; Huson, SM; Thomas, N et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Individuals with Neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44(2):81-88.
43. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, Belzberg AJ, Bornhorst M, Bredella MA, Cai W, Ferner RE, Gross AM, Harris GJ, Listernick R, Ly I, Martin S, Mautner VF, Salamon JM, Salerno KE, Spinner RJ, Staedtke V, Ullrich NJ, Upadhyaya M, Wolters PL, Yohay K, Widemann BC. Management of Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2022 Jun 3: noac146. doi: 10.1093/neuonc/noac146.
44. Friedman, JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam, MP, Ardinger, HH, Pagon, RA, Wallace, SE, Bean, LJH, Stephens, K, et al., editors. *Genereviews*((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

45. G-BA justification: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG_EN.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
46. G-BA strona internetowa: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/#english> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
47. G-BA: https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-726/2022-02-03_Resolution_Selumetinib_D-714_EN.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
48. Goodsell, DS. The Molecular Perspective: The Ras Oncogene. *The oncologist*. 1999;4(3):263-264.
49. Gross, AM; Singh, G; Akshintala, S et al. Association of Plexiform Neurofibroma Volume Changes and Development of Clinical Morbidities in Neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology*. 2018;20(12):1643-1651.
50. Gross, AM; Wolters, P; Baldwin, A et al. SPRINT: Phase II Study of the MEK 1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):10503-10503.
51. Gross, AM; Wolters, PL; Dombi, E et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2020.
52. HAS: https://www.has-sante.fr/icms/p_3283954/fr/neurofibromatose-1 [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
53. HAS (Haute Autorité de Santé) <https://www.has-sante.fr/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
54. Hirbe, AC; Gutmann, DH. Neurofibromatosis Type 1: A Multidisciplinary Approach to Care. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):834-843.
55. Hwang, IK; Hahn, SM; Kim, HS et al. Outcomes of Treatment for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: Different Clinical Features Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):717-726.
56. Ibufen dla dzieci o smaku malinowym, 100 mg/5 ml, zawiesina doustna
<https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smpc-ibufen-o-smaku-malinowym-2020-09pl.pdf> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
57. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta, <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>, [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
58. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.iqwig.de/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
59. Jensen, SE; Patel, ZS; Listernick, R et al. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *Journal of clinical psychology in medical settings*. 2019;26(3):259-270.
60. Karwacki et al. 2019. Polski standard medycznej opieki koordynowanej dla dzieci z neurofibromatozami. *Przegląd pediatriczny*, Vol. 48/No. 3/152-172.
61. Ketokaps Med® (Ketoprofenum)
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwidmfos9Ov6AhUO2xoKHdCuA NUQFnoECBoQAO&url=https%3A%2F%2Frejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Frp%2Fmedicinal-products%2F40574%2Fcharacteristic&use=AQvVaw2icn-tzSiOGcl664rdmLiA> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
62. Koerling, AL. No Friends 1. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):50.
63. [Redacted]
64. Korf, BR. Plexiform Neurofibromas. *American journal of medical genetics*. 1999;89(1):31-37.
65. Kresak, JL; Walsh, M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet*. 2016;5(2):98-104.
66. Lai, JS; Jensen, SE; Patel, ZS et al. Using a Qualitative Approach to Conceptualize Concerns of Patients with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas (PNF) across the Lifespan. *American journal of medical genetics Part A*. 2017;173(1):79-87.
67. Lammert, M; Friedman, JM; Kluwe, L et al. Prevalence of Neurofibromatosis 1 in German Children at Elementary School Enrollment. *Archives of dermatology*. 2005;141(1):71-74.

68. Lawrence, CY, H.K.; Yang, X.; Kazeem, G.; Barut, V.; Lloyd, A.J.; Lo, S.H.; Patient and Caregiver Burden in Neurofibromatosis Type 1 (Nf1) with Plexiform Neurofibromas (Pn). Poster Presented at the Children's Tumor Foundation 2021 Virtual Nf Conference.
69. Le, C., & Bedocs, P. M. (2021). Neurofibromatosis. In StatPearls. StatPearls Publishing. Pozyskano z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459329/> [ostatni dostęp 05.05.2023 r.].
70. Lee, JL; Kim, JY; Ryu, MH et al. Response to Imatinib in Kit- and Pdgfra-Wild Type Gastrointestinal Stromal Associated with Neurofibromatosis Type 1. Digestive diseases and sciences. 2006;51(6):1043-1046.
71. Legius, E; Messiaen, L; Wolkenstein, P et al. Revised Diagnostic Criteria for Neurofibromatosis Type 1 and Legius Syndrome: An International Consensus Recommendation. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2021.
72. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
73. Marchuk, DA; Saulino, AM; Tavakkol, R et al. Cdna Cloning of the Type 1 Neurofibromatosis Gene: Complete Sequence of the Nf1 Gene Product. Genomics. 1991;11(4):931-940.
74. Markham A, Kearn SJ. Selumetinib: First Approval. Drugs. 2020 Jun;80(9):931-937. doi: 10.1007/s40265-020-01331-x.
75. [Redacted]
76. Mautner, VF; Asuagbor, FA; Dombi, E et al. Assessment of Benign Tumor Burden by Whole-Body Mri in Patients with Neurofibromatosis 1. Neuro-oncology. 2008;10(4):593-598.
77. McKeever, K; Shepherd, CW; Crawford, H et al. An Epidemiological, Clinical and Genetic Survey of Neurofibromatosis Type 1 in Children under Sixteen Years of Age. The Ulster medical journal. 2008;77(3):160-163.
78. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR; COUNCIL ON GENETICS; AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics. 2019 May;143(5):e20190660. doi: 10.1542/peds.2019-0660. PMID: 31010905.
79. Mussi, C; Schildhaus, HU; Gronchi, A et al. Therapeutic Consequences from Molecular Biology for Gastrointestinal Stromal Tumor Patients Affected by Neurofibromatosis Type 1. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14(14):4550-4555.
80. National Organization for Rare Disorders. Neurofibromatosis Type 1. Available at <https://rarediseases.org/Rare-Diseases/Neurofibromatosis-Type-1-Nf1/> (Accessed 20 July 2020). 2020.
81. NCCN (National Comprehensive Cancer Network): <https://www.nccn.org/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
82. NCI (National Cancer Institute): <https://www.cancer.gov/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
83. NCI (National Cancer Institute): <https://www.cancer.gov/types> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
84. Neorelium 5 mg (diazepam): https://www.polfa-tarchomin.com.pl/wp-content/uploads/2018/11/ChPl_Neor_tabl_powlekanie.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.].
85. Nguyen, R; Dombi, E; Widemann, BC et al. Growth Dynamics of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Cohort Study of 201 Patients with Neurofibromatosis 1. Orphanet journal of rare diseases. 2012;7:75.
86. Nguyen, R; Kluwe, L; Fuensterer, C et al. Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Frequency and Associated Clinical Deficits. The Journal of pediatrics. 2011;159(4):652-655.e652.
87. NHS (National Health Service): <https://www.nhs.uk/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
88. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <https://www.nice.org.uk/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
89. NICE guidance: Selumetinib for treating symptomatic and inoperable plexiform neurofibromas associated with type 1 neurofibromatosis in children aged 3 and over.
90. Noble, F., Kornberg, A. J., Elder, J. E., & Delatycki, M. B. (2007). Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. Journal of paediatrics and child health, 43(1 - 2), 55-59.
91. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu>

- lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r
[ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
92. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf; [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 93. Oxycodol, 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (Oxycodoni hydrochloridum) http://chpl.com.pl/data_files/2013-09-05_pl-smpc-oxycodol_20-var.6_12.08.2013_clean.pdf [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 94. Paracetamol Acord ChPL https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi4_KrDxN_6AhUBw4UKHU2xA7kQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Frejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl%2Fapi%2Fmedicinal-products%2F35021%2Fcharacteristic&usq=AOvVaw3MaR0Ok1AtD9715oiBSd8r [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 95. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.health.gov.au> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 96. PecFent® fentanylum https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pecfent-epar-product-information_pl.pdf [ostatni dostęp: 31.10.2022 r.]
 97. Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD) <https://ptohd.pl/>; <http://albatulia.pl/pliki/standardy.pdf> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 98. Prada, CE; Rangwala, FA; Martin, LJ et al. Pediatric Plexiform Neurofibromas: Impact on Morbidity and Mortality in Neurofibromatosis Type 1. The Journal of pediatrics. 2012;160(3):461-467.
 99. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 100. Rekomendacje refundacyjne HAS: https://www.has-sante.fr/icms/p_3322781/en/koselugo-selumetinib-neurofibromes-plexiformes#ancreDocAss [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 101. Rekomendacje refundacyjne NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst20/chapter/1-Recommendations> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 102. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 czerwca 2020 r. w sprawie programu pilotażowego w zakresie koordynowanej opieki medycznej nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im rasopatiami <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001185/O/D20201185.pdf> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 103. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> [ostatni dostęp: 05.05.2023]
 104. Sałamacha M, Koseła H, Falkowski S, et al. Zespół von Recklinghausena (neurofibromatoza typu 1). Najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich. Nowotwory. 2011; 61: 43–51.
 105. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), <http://www.sbu.se/en/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 106. Siddiqui, MS, S; Rizvi, SWA; Khan, IA. Giant Plexiform Neurofibroma of the Urinary Bladder. OMICS J Radiol. 2017;6(266).
 107. SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 108. Sociedade Brasileira de Pesquisa em Neurofibromatoses – SBPN 2015 <https://www.scielo.br/i/ano/a/eshCybYLFrLSL5za8WRcaHv/?lang=en> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
 109. Tucker, T; Friedman, JM; Friedrich, RE et al. Longitudinal Study of Neurofibromatosis 1 Associated Plexiform Neurofibromas. J Med Genet. 2009;46(2):81-85.
 110. University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
 111. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.) z późniejszymi zmianami.
 112. Uusitalo, E; Leppavirta, J; Koffert, A et al. Incidence and Mortality of Neurofibromatosis: A Total Population Study in Finland. The Journal of investigative dermatology. 2015;135(3):904-906.

113. Viskochil, D; Buchberg, AM; Xu, G et al. Deletions and a Translocation Interrupt a Cloned Gene at the Neurofibromatosis Type 1 Locus. *Cell*. 1990;62(1):187-192.
114. Waggoner, D. J., Towbin, J., Gottesman, G., & Gutmann, D. H. (2000). Clinic - based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *American journal of medical genetics*, 92(2), 132-135.
115. Wallace, MR; Marchuk, DA; Andersen, LB et al. Type 1 Neurofibromatosis Gene: Identification of a Large Transcript Disrupted in Three Nf1 Patients. *Science (New York, NY)*. 1990;249(4965):181-186.
116. WHO (World Health Organization) <https://www.who.int/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
117. Williams VC, Luca J, Babcock MA i in., *Nerwiakowłókniakowatość typu 1 – uaktualnienie*, *Pediatrica po Dyplomie Vol. 14* Nr 3, Czerwiec 2010
118. Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, Dudley WN, Gillespie A, Widemann BC. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A*. 2015 Sep;167A(9):2103-13. doi: 10.1002/ajmg.a.37123.
119. Yang X, Desai K, Agrawal N, Mirchandani K, Chatterjee S, Sarpong E, Sen S. Treatment, Resource Use and Costs Among Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas. *Pediatric Health Med Ther*. 2020 Oct 7;11:421-428. doi: 10.2147/PHMT.S265690.
120. Yang X, Yoo HK, Amin S, Cheng WY, Sundaresan S, Zhang L, Duh MS. Burden Among Caregivers of Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Plexiform Neurofibroma (PN) in the United States: A Cross-Sectional Study. *Neurol Ther*. 2022 Sep;11(3):1221-1233. doi: 10.1007/s40120-022-00365-5.
121. Yang X, Yoo HK, Amin S, Cheng WY, Sundaresan S, Zhang L, Duh MS. Clinical and humanistic burden among pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma in the USA. *Childs Nerv Syst*. 2022 Aug;38(8):1513-1522. doi: 10.1007/s00381-022-05513-8.
122. Yap, YS; McPherson, JR; Ong, CK et al. The Nf1 Gene Revisited - from Bench to Bedside. *Oncotarget*. 2014;5(15):5873-5892.
123. SMC Koselugo: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selumetinib-koselugo-full-smc2540/> [ostatni dostęp: 05.05.2023 r.]
124. Pismo OT.423.1.8.2023.2.AM dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Koselugo (selumetinibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z nerwiakowłókniakami splotowatymi w przebiegu neurofibromatozy typu 1 (NF1) (ICD-10: Q85.0)”. Warszawa, 21 kwietnia 2023 roku (Minimalne Wymagania).
125. Rutkowski R. et al. Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. NOWOTWORY 2022*, tom 7, nr 2, 116–139.
126. de Blank PMK, Gross AM, Akshintala S, Blakeley JO, Bollag G, Cannon A, Dombi E, Fangusaro J, Gelb BD, Hargrave D, Kim A, Klesse LJ, Loh M, Martin S, Moertel C, Packer R, Payne JM, Rauen KA, Rios JJ, Robison N, Schorry EK, Shannon K, Stevenson DA, Stieglitz E, Ullrich NJ, Walsh KS, Weiss BD, Wolters PL, Yohay K, Yohe ME, Widemann BC, Fisher MJ. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro Oncol*. 2022 Nov 2;24(11):1845-1856.
127. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, Dombi E, Ahlawat S, Akshintala S, Belzberg AJ, Bornhorst M, Bredella MA, Cai W, Ferner RE, Gross AM, Harris GJ, Listernick R, Ly I, Martin S, Mautner VF, Salamon JM, Salerno KE, Spinner RJ, Staedtke V, Ullrich NJ, Upadhyaya M, Wolters PL, Yohay K, Widemann BC. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2022 Nov 2;24(11):1827-1844.
128. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, Salvador H, Azizi AA, Mautner V, Röhl C, Peltonen S, Stivaros S, Legius E, Oostenbrink R; ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan 13; 56:101818.
129. Rekomendacja refundacyjna PBAC: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/selumetinib-psd-11-2022.docx> [ostatni dostęp 05.05.2023]
130. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft). Selumetinib (Koselugo) Indication: For the treatment of pediatric patients aged 2 years and above, with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN). April 2023; <https://www.cadth.ca/selumetinib> [ostatni dostęp 05.05.2023].

131. PHARMAC; NPPA outcome data; <https://pharmac.govt.nz/search?keyword=selumetinib&page=1>; <https://pharmac.govt.nz/medicine-funding-and-supply/make-an-application/nppa-applications/nppa-outcome-data/> [ostatni dostęp 05.05.2023].

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [57]	13
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne NF1 (według I-NF-DC) [71]	16
Tabela 3. Objawy kliniczne w NF1 i częstość ich występowania (na podst. Karwacki i wsp. 2019, źródło [60])	17
Tabela 4. Ryzyko wystąpienia różnych nowotworów złośliwych u dzieci i dorosłych z NF1 [54]	22
Tabela 5. Chorobowość na NF1 u dzieci i młodzieży	24
Tabela 6. Chorobowość na NF1 PN u dzieci i młodzieży	24
Tabela 7. Nieoperacyjny NF1 PN u dzieci i młodzieży	25
Tabela 8. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	25
Tabela 9. Wzorce leczenia w okresie obserwacji wśród pacjentów pediatrycznych z diagnozą NF1 PN [119]	27
Tabela 10. Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY oraz utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL na 100 tys. [8]	27
Tabela 11. Ocena jakości życia pacjentów z diagnozą NF1 PN oraz opiekunów pacjentów z NF1 PN w skali PedsQL oraz EQ-5D-Y [121]	30
Tabela 12. Polskie wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	33
Tabela 13. Zalecenia Polskiej Grupy Mięsakowej w odniesieniu do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz kontroli u chorych na neurofibromatozę typu 1 (NF1) oraz związanego z nią złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych [125]	35
Tabela 14. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	35
Tabela 15. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Koselugo® (selumetynib)	39
Tabela 16. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Koselugo® [24]	40
Tabela 17. Zalecana dawka Koselugo® (selumetynib) na podstawie powierzchni ciała [24]	42
Tabela 18. Działania niepożądane zgłaszane w populacji dzieci i młodzieży (podgrupa I badania rejestracyjnego II fazy SPRINT [N = 50] i wspomagające dane z badania I fazy SPRINT [N = 24]) oraz w innych zidentyfikowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów (N = 347) [24]*	46
Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla Koselugo® w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci i młodzieży z neurofibromatozą typu 1 (NF1)	50
Tabela 20. Charakterystyka technologii alternatywnej: Paracetamol (Paracetamol Accord®, 500 mg tabletki) [94]	56
Tabela 21. Charakterystyka technologii alternatywnej: Ibuprofen (Ibuprofen Hasco®, 200 mg, kapsułki miękkie) [26]	59
Tabela 22. Charakterystyka technologii alternatywnej: Gabapentyna (Gabapentin Teva®, 300 mg kapsułki twarde) [25]	64
Tabela 23. Charakterystyka technologii alternatywnej: Cholorowoderek oksykodonu (Oxydolor® 20 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu) [93]	69
Tabela 24. Charakterystyka technologii alternatywnej: Diazepam (Neorelium®, 5 mg tabletki powlekane) [84]	72
Tabela 25. Charakterystyka technologii alternatywnej: Fentanyl (PecFent® 100 ml/dawkę, aerozol do nosa, roztwór) [96]	75
Tabela 26. Charakterystyka technologii alternatywnej: ketoprofenum (Ketokaps Med.®, 100 mg, kapsułki, miękkie [61])	79
Tabela 27. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA	85
Tabela 28. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej	86
Tabela 29. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)	91
Tabela 30. Dostępne leki przeciwbólowe w ramach mechanizmów refundacyjnych dla pacjentów z NF1 PN	97

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Neurofibromina i szlak RAS/RAF/MEK/ERK (na podstawie Yap i wsp. 2014., źródło [122])	15
Rysunek 2. Przykłady objawów klinicznych w NF1 [6,78].....	20
Rysunek 3. Zdjęcia przedstawiające różne wielkości, kształty i lokalizacje PN [6, 78, 29, 12, 106]	21
Rysunek 4. Średnie roczne koszty na pacjenta w okresie obserwacji u pacjentów pediatrycznych ze NF1 PN [119]	26
Rysunek 5. Obciążenie pacjenta na podstawie <i>Zarit Burden Interview</i> [120]	28
Rysunek 6. Wydajność pracy opiekuna i upośledzenie aktywności w oparciu o WPAI:CG [120].....	29
Rysunek 7. Kluczowe kamienie milowe w rozwoju selumetynibu, koncentrujące się na jego zastosowaniu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z NF1 [74].....	40