



Opinia Rady Przejrzystości

nr 286/2013 z dnia 21 października 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną deksametazon we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną deksametazon we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wskazania do stosowania deksametazonu powinny być szersze niż bóle lub/i nudności i wymioty. Powinien być refundowany we wskazaniu: Leczenie wspomagające u chorych z nowotworami złośliwymi.

Uzasadnienie

Deksametazon, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, działa m.in. przeciwzapalnie i przeciwobrzętkowo, przez co zmniejsza ucisk na zakończenia nerwowe, co pośrednio przyczynia się do zmniejszenia bólu nowotworowego oraz nudności i wymiotów, zwłaszcza związanych z chemioterapią i radioterapią. W leczeniu wspomagającym nowotworów złośliwych jest glikokortykosteroidem z wyboru, ze względu na długotrwałe działanie (36-54 godzin po podaniu) i najmniejsze niepożądane działania mineralokortykoidowe (obrzęki, nadciśnienie). Dowody średniej jakości wskazują na skuteczność deksametazonu, jako dodatkowego leku wspomagającego w wymienionych wskazaniach. Jest on rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu przez większość towarzystw krajowych i międzynarodowych. Lek jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej w Polsce, szczególnie w zespołach wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i ucisku rdzenia kręgowego oraz bólach wynikających z niedrożności przewodu pokarmowego i bólach kostnych. Stosownie do uwag Ekspertów, właściwsze byłoby zdefiniowanie wskazania, jako: „leczenie wspomagające u chorych na nowotwory złośliwe”. Przemawia za tym fakt zasadności stosowania deksametazonu w łagodzeniu różnych



objawów towarzyszących terapii przeciwnowotworowej (jak np. zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego), którym może, ale niekoniecznie towarzyszy ból.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” dotyczyło wydania opinii Rady i Prezesa w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **deksametazon** we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną deksametazon, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
325	Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl. , 0,5 mg, 20 tabl., EAN 5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	Wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory
326		Pabi-Dexamethason, tabl. , 1 mg, 20 tabl. (fiol.), EAN 5909990170517		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Problem zdrowotny

Leczenie wspomagające to zapobieganie i leczenie powikłań choroby nowotworowej, a także komplikacji wywołanych stosowaną terapią przeciwnowotworową. Niektóre formy leczenia nowotworów, zwłaszcza te o charakterze radykalnym, a więc stosowanym z zamiarem wyleczenia chorego, mogą stanowić tak duże obciążenie dla organizmu chorego, że może on wtedy doświadczyć wielu niepożądanych powikłań stosowanej terapii. Najczęstszymi powikłaniami radioterapii są: niedokrwistość, małopłytkowość, zakażenia grzybicze, zaburzenia termoregulacji (m.in. gorączka wywołana radioterapią), powikłania krążeniowe i oddechowe (popromienne zapalenie płuc, płyn w jamie opłucnej, płyn w jamie osierdza), powikłania żołądkowo-jelitowe (biegunka spowodowana uszkodzeniem nabłonka przewodu pokarmowego po radioterapii na obszar jamy brzusznej lub miednicy, popromienne zapalenie jelit ostre i przewlekłe, popromienne zapalenie przełyku), zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (jamy ustnej, jelit: spowodowane najczęściej napromieniowaniem całego ciała), nudności i wymioty, zmiany skórne, obrzęk limfatyczny i inne. Leczenie wspomagające może poprawić jakość życia i pozwolić chorym na nowotwory spokojnie i godnie funkcjonować w trakcie choroby nowotworowej, może również stanowić element „terapii naprawczej” u chorych, którzy zakończyli leczenie onkologiczne, ale zmagają się z szeregiem powikłań. W tym wypadku leczenie wspomagające skraca okres rekonwalescencji i pozwala chorym na szybszy powrót do swoich ról w rodzinie i społeczeństwie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Deksametazon – jest syntetycznym glikokortykosteroidem, fluorowaną pochodną prednizonu o długotrwałym i silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, immunosupresyjnym (zmniejsza gromadzenie się i adhezję do śródbłonna limfocytów, hamuje fagocytozę i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili i monocytów, blokuje wydzielanie histaminy i leukotrienów, hamuje syntezę i uwalnianie wybranych cytokin, zmniejsza syntezę pozostałych mediatorów stanu zapalnego, zmniejsza obrzęk poprzez zmniejszanie przepuszczalności naczyń kapilarnych). Może być stosowany, gdy długotrwałe leczenie prednizonem powoduje nadciśnienie tętnicze lub obrzęki. Zmniejsza wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego oraz zwiększa wydalanie z moczem jonów wapnia. Nasila resorpcję i upośledza tworzenie kości. Po podaniu p.o. jego dostępność biologiczna wynosi 78%. Po podaniu i.v. osiąga stężenie maks. w surowicy po 10–30 min, a po podaniu i.m. po 60 min. Wiąże się z białkami osocza w 68%. Stosowany miejscowo prawie nie wchłania się do krwi.

Alternatywne technologie medyczne

Według opinii ekspertów w ocenianym wskazaniu stosowane są następujące technologie medyczne: deksametazon, metyloprednizon, prednizon – ogólnie leki z grupy glikokortykosteroidów. Według ekspertów oraz w opinii analityków AOTM w przypadku braku finansowania deksametazonu ze środków publicznych będzie on nadal stosowany w rozpatrywanym wskazaniu, ze względu na brak zamienników dla glikokortykosteroidów, a długotrwałe stosowanie prednizonu może wiązać się ze zwiększonym ciśnieniem tętniczym oraz obrzękami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kortykosteroidy (przyjmowane doustnie lub pozajelitowo) mają uznane zastosowanie w profilaktyce i leczeniu bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory.

W badaniu randomizowanym (Wong 2006) porównującym skuteczność ondansetronu skojarzonego z deksametazonem z samym ondansetronem w uzyskaniu kontroli nudności spowodowanych radioterapią wykazano, że terapia skojarzona może zapewnić lepszą kontrolę nad wymiotami wywołanymi napromienianiem (RIE) niż terapia samym ondansetronem: zaobserwowano sprzyjający trend na korzyść ondansetronu skojarzonego z deksametazonem pod względem pełnej kontroli nudności – 50% vs 38%; $p = 0,06$. Nie zanotowano natomiast istotnej różnicy pod względem: pełnej kontroli wymiotów – 78% vs 71%; $p = 0,14$, częściowej lub lepszej kontroli wymiotów – 91% vs 86%; $p = 0,13$ oraz średniej oceny nudności w czasie okresu profilaktycznego – 0,24 vs 0,32; $p = 0,08$. Nie było również istotnej różnicy w proporcji pacjentów stosujących „ratownicze” środki przeciwwymiotne – 10% vs 15%; $p = 0,2$.

W badaniu II fazy (Hird 2009) wykazano, że deksametazon jest skuteczną interwencją, która może być stosowana w profilaktyce wywoływanych radioterapią napadów bólowych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości. Całkowita częstość występowania napadów bólowych u badanych pacjentów wyniosła 22% w ciągu 10 dni od przyjęcia radioterapii. Najwięcej (55% spośród wszystkich) napadów bólowych miało miejsce w dniu 5 (ze względu na okres półtrwania deksametazonu wynoszący 36-54 h jego największej skuteczności można się spodziewać w ciągu 2 dni od podania, a ostatnią dawkę pacjenci przyjęli dnia 3 rano). W dniach 1-5 brak napadów bólowych obserwowano u 83% pacjentów (34/41), a w dniach 6-10 u 95% (39/41). Dla potwierdzenia wyników konieczne jest przeprowadzenie badań randomizowanych z grupą kontrolną.

W zakresie powikłań radioterapii odnaleziono dowody naukowe dotyczą łagodzenia negatywnych następstw radioterapii w postaci nudności i wymiotów. W większości publikacji podkreślono, że najbardziej skuteczną dostępną obecnie opcją leczenia przeciwwymiotnego, zwłaszcza u chorych otrzymujących leczenie o znacznym potencjale wywoływania wymiotów, jest trójtterapia ondansetron+deksametazon+aprepitant. Można przy tym zauważyć, że odnaleziono dowody naukowe są odpowiednie dla oceny zasadności stosowania deksametazonu w innym, również obecnie refundowanym wskazaniu pozarejestrycyjnym: przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skojarzenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi), które w pewnym stopniu wydaje się pokrywać z analizowanym w niniejszym

opracowaniu wskazaniem: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory.

Do działań niepożądanych deksametazonu należą hiperglikemia, bezsenność, zaparcia oraz utrudnione gojenie ran.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania deksametazonu jako leku wspomagającego w leczeniu bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnośnie finansowania deksametazonu we wskazaniu wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory.

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne, większość ograniczała populację, dla której były definiowane zalecenia. Do zastosowania deksametazonu jako leku wspomagającego w leczeniu bólu u pacjentów z nowotworem odniosły się 3 instytucje: European Association of Urology (EAU 2013), European Society of Medical Oncology (ESMO 2012) oraz kanadyjskie Alberta Health Services (AHS 2010). Z kolei do stosowania deksametazonu jako leku wspomagającego w leczeniu powikłań radioterapii odniosło się 6 instytucji. Kanadyjska Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC 2011) zaleca deksametazon jako jedną z opcji postępowania w duszności u pacjentów oraz podczas opieki paliatywnej przy nudnościach i wymiotach. Europejskie EAU 2013 zaleca stosowanie deksametazonu u pacjentów, u których występują wymioty w terapii skojarzonej z antagonistą receptora 5-HT3 oraz zaleca profilaktyczne stosowanie deksametazonu w terapii skojarzonej z antagonistami receptora 5-HT3 u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia wymiotów spowodowanych radioterapią, podobnie jak międzynarodowy konsensus panelu ekspertów z roku 2006 (American Society of Clinical Oncology, ASCO; Cancer Care Ontario, CCO; Clinical Oncology Society of Australia, COSA; European Oncology Nursing Society; EONS; European Society of Medical Oncology, ESMO; Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC; National Comprehensive Cancer Network, NCCN; Oncology Nursing Society, ONS i South African Society of Medical Oncology, SASMO). Z kolei panel ekspertów z roku 2009 (ESMO, MASCC), Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE 2012) i amerykańskie ASCO 2011 zalecają profilaktyczne stosowanie deksametazonu w terapii skojarzonej z antagonistami receptora 5-HT3 u pacjentów nie tylko z wysokim, ale również umiarkowanym ryzykiem wystąpienia wymiotów spowodowanych radioterapią.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-6/2013, Deksametazon we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.