



Opinia Rady Przejrzystości

nr 312/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: deksametazon i furosemid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: deksametazon i furosemid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Deksametazon – jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną prednizonu o długotrwałym i silnym działaniu przeciwzapalnym, oraz przeciwalergicznym. Lek skutecznie zmniejsza obrzęk tkanki mózgowej poprzez zmniejszanie przepuszczalności naczyń kapilarnych. Od lat z wyboru skutecznie stosowany w neuroonkologii do zwalczania obrzęku mózgu zarówno uogólnionego jak i okołoguzowego spowodowanego obecnością guzów mózgu pierwotnych jak i przerzutowych. Deksametazon jest stosowany czasowo, najczęściej w okresie kilku tygodni, przez pierwsze kilka dni razem z furosemidem- lekiem o szybkim działaniu moczopędnym, silniejszym od leków tiazydowych. Oba leki mają utrwalone miejsce w terapii neuroonkologicznej, a ich efekty jak i działania uboczne są dobrze poznane. Furosemid (obok mannitolu) jest stosowany w ostrym obrzęku mózgu.

Oba leki są również stosowane w neurotraumatologii- w leczeniu urazów czaszkowo-mózgowych. Dodatkowo, deksametazon szeroko jest stosowany w innych chorobach nowotworowych do łagodzenia objawów ubocznych powodowanych przez leki chemioterapeutyczne jak również w wyniku radioterapii lub radiochirurgii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **deksametazon** oraz **furosemid**



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 przedmiotowe substancje czynne, 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, zał A1a	Subst. Cz.	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
325	Dexamethasonum	Dexamethasonum, Pabi-Dexamethason, tabl. , 0,5 mg, 20 tabl.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	Postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym
326		Dexamethasonum, Pabi-Dexamethason, tabl. , 1 mg, 20 tabl.		
492	Furosemidum	Furosemidum, Furosemidum Polfarmex, tabl. , 40 mg, 30 tabl.	37.0, Leki moczopędne - pętlowe	Postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym
493		Furosemidum, Furosemidum Polpharma, Furosemidum, tabl. , 40 mg, 30 tabl.		

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 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 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 zbyt duże obciążenie dla organizmu chorego, który może wtedy doświadczyć wielu niepożądanych powikłań stosowanej terapii.

Przerzuty do mózgu są najczęściej rozpoznawanymi guzami śródczaszkowymi i najczęstszym powikłaniem neurologicznym rozsianej choroby nowotworowej. Podstawą rozpoznania i różnicowania są badania obrazowe (tomografia komputerowa, jądrowy rezonans magnetyczny), a w przypadkach wątpliwych — biopsja mózgu. W leczeniu wykorzystuje się kortykosteroidy oraz, zależnie od sytuacji klinicznej, radioterapię (napromienianie całego mózgu, radiochirurgia, brachyterapia), metody chirurgiczne i chemioterapię. Największe korzyści, mierzone średnim czasem przeżycia, odnoszą pacjenci poddani resekcji chirurgicznej lub radiochirurgii w skojarzeniu z radioterapią całego mózgu.

Przerzuty do mózgu są u dorosłych najczęściej rozpoznawanymi guzami śródczaszkowymi — rozpoznaje się około 10-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne. Stwierdza się je u około 30% pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową (w grupie pediatrycznej u około 10% chorych), u niemal połowy z nich stają się one bezpośrednią przyczyną śmierci.

W leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego wykorzystuje się, w zależności od sytuacji klinicznej, chirurgię, radioterapię i chemioterapię. Każdy pacjent z klinicznymi objawami przerzutu do mózgu, zanim zostanie ostatecznie zakwalifikowany do leczenia onkologicznego, powinien otrzymać kortykosteroidy.

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 zmniejszenie 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%. $t_{1/2}$ wynosi ok. 190 min. Stosowany miejscowo prawie nie wchłania się do krwi.

Furosemid – jest lekiem o szybkim działaniu moczopędnym, silniejszym od leków tiazydowych. Hamuje transport jonów chlorkowych we wstępującym odcinku pętli Henlego, co powoduje zwiększenie wydalania sodu, potasu, wapnia, magnezu, fosforanów i chlorków wraz z wodą i silną diurezę. Początek działania pojawia się 0,5–1 h po podaniu p.o. (5–15 min po podaniu i.v.), maksimum po 2 h (po 30–60 min po podaniu i.v.) i utrzymuje się ok. 6–8 h (podany i.v. 3 h). W 70% wydalany z moczem. W przypadku niewydolności nerek następuje zwiększenie wydalania z kałem.

Alternatywne technologie medyczne

Według opinii ekspertów w ocenianym wskazaniu stosowane są obok deksametazonu i furosemidu: metyloprednizon, prednizon (ogólnie leki z grupy glikokortykosteroidów) oraz mannitol.

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

Nieleczony ucisk zewnątrzoponowy na rdzeń kręgowy ostatecznie może doprowadzić do paraliżu i nietrzymania zwieraczy. Kortykosteroidy są uważane za pierwszą linię leczenia dla większości osób z zewnątrzoponowym uciskiem rdzenia kręgowego. Podawane są w celu zmniejszenia guza i obrzęku rdzenia kręgowego i mogą mieć potencjał antynowotworowy. Zaleca się podawanie kortykosteroidów jak najszybciej po diagnozie zewnątrzoponowej kompresji, w celu stabilizacji deficytów neurologicznych, do czasu rozpoczęcia bardziej ukierunkowanego leczenia.

W leczeniu objawów przerzutów do mózgu wykorzystuje się przede wszystkim kortykosteroidy (głównie deksametazon i metyloprednizolon) i leki przeciwdrgawkowe. Kortykosteroidy podawane są do czasu uzyskania diagnozy, w celu złagodzenia objawów związanych z obrzękiem u około 2/3 pacjentów. Przytoczono wyniki badania Vecht et al. wskazującego, że pacjenci przyjmujący dawkę deksametazonu 16 mg/dzień wykazywali większą poprawę w skali Karnofsky'ego w stosunku do dawki 4 czy 8 mg/dzień. Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt, że najlepsze wyniki obserwowano w grupie, która przyjmowała dawkę 16 mg/dzień i odstawiła całkowicie deksametazon po 28 dniach. Wynika stąd, że największe korzyści przynosi początkowe podanie deksametazonu (jego działanie przeciwzapalne) i następnie obniżanie dawki (w celu uniknięcia działań niepożądanych). Powszechnie stosowany jest schemat: 10 mg i.v. a następnie co 6-8 godzin 4-6 mg p. o., jednak leczenie należy stosować u pacjentów symptomatycznych, ze względu na możliwe działania niepożądane.

Kortykosteroidy są stosowane rutynowo w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowanego pierwotnymi lub przerzutowymi guzami mózgu, lecz niestety ich skuteczność kliniczna nie została formalnie przetestowana w stosunku do leków niesteroidowych w randomizowanych badaniach klinicznych. Większość badań, na podstawie których można wnioskować o skuteczności kortykosteroidów nie ma prawidłowo określonej metodologii oraz kryteriów oceny odpowiedzi. Można stwierdzić, że deksametazon jest skuteczny w przerzutach do ośrodkowego układu nerwowego w leczeniu wspomagającym ukierunkowane terapie, takie jak resekcja i radioterapia (uwzględniając poruszanie się, funkcje pęcherza moczowego lub ból jako funkcjonalne miary wyniku). Wszystkie badania nad leczeniem ucisku rdzenia kręgowego zgadzają się w odniesieniu do konieczności wczesnej diagnostyki i leczenia – z tego powodu tak ważne jest szybkie wdrożenie leczenia.

Dodatkowo odnaleziono informację o stosowaniu deksametazonu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chemicznego zapalenia opon mózgowych, które jest częstym powikłaniem związanym z dooponową terapią cytarabiną, stosowaną w leczeniu przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych.

Podawanie steroidów związane jest z wystąpieniem potencjalnych poważnych działań niepożądanych, ryzyko to powiązane jest z łączną dawką i długością leczenia. Odnotowywano hiperglikemię, zakażenia przewodu pokarmowego, owrzodzenia, miopatię proksymalną, obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała, psychozy, czkawkę, intensywne mrowienie i pieczenie w kroczu oraz śmierć.

Nie odnaleziono doniesień naukowych odnoszących się do stosowanie furosemidu w rozpatrywanym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W scenariuszu maksymalnym płatnik publiczny w rocznym horyzoncie czasowym poniesie koszty na dalszą refundację: deksametazonu – 695 040 PLN; furosemidu – 6 869 PLN

W scenariuszu minimalnym płatnik publiczny w rocznym horyzoncie czasowym poniesie koszty na dalszą refundację: deksametazonu – 153 576 PLN; furosemidu – 434,7 PLN

Należy mieć na uwadze, że powyższe wyniki obarczone są potencjalnie dużym błędem i stanowią jedynie oszacowanie wydatków płatnika publicznego (niepewna wielkość populacji docelowej, zmienne dawkowanie, zależne od stanu klinicznego, zmienna długość trwania terapii, również uzależniona od stanu klinicznego chorego). Nie dysponując precyzyjnymi danymi odnośnie do wielkości populacji docelowej i precyzyjnymi odsetkami poszczególnych rozpoznań i stanów klinicznych nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie wielkości nakładów ponoszonych na refundację analizowanych leków w tej populacji.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania deksametazonu w przypadku leczenia pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne były pozytywne, większość ograniczała populację do pacjentów z chorobą objawową. W przypadku braku objawów większość rekomendacji nie zalecała stosowania kortykosteroidów.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania furosemidu w rozpatrywanym wskazaniu.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych ani dla deksametazonu, ani dla furosemidu w rozpatrywanym wskazaniu.

Jeden z ekspertów wskazuje również argumenty przemawiające za ogólniejszym zdefiniowaniem refundowanego wskazania pozarejestacyjnego dla deksametazonu: leczenie wspomagające u chorych na nowotwory. Przemawia za tym fakt zasadności stosowania deksametazonu w łagodzeniu różnych objawów towarzyszących terapii przeciwnowotworowej (jak np. leczenie bólu związanego z terapią przeciwnowotworową).

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-18/2013, Deksymetazon i furosemid we wskazaniu: postępowanie wspomagające przy objawowych przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013.

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

1. Nie dotyczy.