



Opinia Rady Przejrzystości

nr 356/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyklosporyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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

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

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

**Uzasadnienie**

*Istnieją dowody, najczęściej średniej jakości naukowej, na efektywność cyklosporyny w wyżej wymienionych dziesięciu wskazaniach. Nie znaleziono żadnych dowodów skuteczności stosowania preparatów zawierających*



*cyklosporynę w paliatywnym leczeniu przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML) oraz w guzach litych u pacjentów do 18 r.ż.*

**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 substancję czynną **cyklosporyna** 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 cyklosporyna, 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	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
284	Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps., 5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości oporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy lite u pacjentów do 18 r.ż.
285		Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps., 5909990787357		
286		Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps., 5909990787463		
287		Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946426		
288		Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946525		
289		Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps. (5 blist.po 10 szt.), 5909990946624		
290		Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	
291		Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps., 5909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	
292		Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps., 5909990336715		
293		Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps., 5909990336814		
294		Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml, 5909990336913		138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
295		Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps., 5909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych” 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

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

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cyklosporyna

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne

Kod ATC: L04AD01

Postać farmaceutyczna: kapsułka, roztwór doustny

Mechanizm działania: Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie się alogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na aloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G0 lub G1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Wskazania zarejestrowane:

#### Przeszczepianie:

- Przeszczepianie narządów mięsnych;
- Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki;

- Leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne;
- Przeszczepianie szpiku;
- Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji szpiku;
- Zapobieganie lub leczenie choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD);

#### Wskazania pozatransplantacyjne:

- Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka;
- Czynne, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane;
- Zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçet’a z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki;
- Zespół nercycowy;
- Steroidozależny i steroidooporny zespół nercycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych;
- Cyklosporyna może być stosowana do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyta do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na wycofanie steroidów z leczenia;
- Reumatoidalne zapalenie stawów;
- Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów;
- Łuszczyca;
- Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane;
- Atopowe zapalenie skóry;
- Cyklosporyna jest wskazana u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

#### **Alternatywne technologie medyczne**

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

#### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

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

odnaleziono dowodów naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności, dlatego przeprowadzono doszukanie doniesień naukowych o niższym poziomie wiarygodności i takie uwzględniono w ocenie, z wyjątkiem wskazania guzy lite u pacjentów do 18 r.ż., w przypadku którego odnaleziono wyłącznie prace oceniające cyklosporynę podawaną dożylnie (postać leku, która nie była przedmiotem niniejszej oceny).

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

Wyciągnięcie jednego wspólnego wniosku w odniesieniu do skuteczności cyklosporyny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych jest niemożliwe ze względu na zbyt dużą różnorodność i złożoność ocenianych wskazań. Wydaje się, iż cyklosporyna, mimo braku szerokiej rejestracji w tak ogólnie zdefiniowanym wskazaniu, powinna być dostępna w leczeniu chorych ze schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym. Często nie jest ona lekiem pierwszego wyboru, lecz stanowi jedną z alternatyw w przypadkach opornych na leczenie lub przy nawrotach choroby.

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

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Dokonano oszacowania kosztów stosowania cyklosporyny przy założeniu, że byłaby ona stosowana u wszystkich pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami codziennie przez cały rok. Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Przy powyższych założeniach roczne koszty terapii z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 6,5 mln zł i 21 mln zł. W związku z tym, że cyklosporyna dostępna jest dla pacjenta z odpłatnością ryczałtową nie wpływa ona w dużym stopniu na różnice w scenariuszach z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz perspektywy płatnika publicznego; dlatego też odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W ramach niniejszej oceny odnaleziono 17 dokumentów zawierających rekomendacje/wytyczne lub zalecenia kliniczne dotyczące stosowania cyklosporyny we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystykach produktów leczniczych zawierających cyklosporynę.

W przypadku zespołu aktywacji makrofagów (MAS) i nefropatii toczniowej nie udało się odnaleźć odpowiednich polskich rekomendacji czy wytycznych, dlatego posłużono się pracami pogładowymi zawierającymi zalecenia postępowania klinicznego. Z kolei w przypadku wskazań takich jak: zespół Alporta z białkomoczem, anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia, aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego, wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego oraz zespół hemofagocytowy nie udało

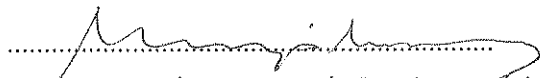
się odnaleźć żadnej publikacji zawierającej rekomendacje lub zalecenia postępowania klinicznego w Polsce.

We wskazaniach przewlekła białaczka mielomonocytoza, przeszczep kończyny górnej oraz guzy lite u pacjentów do 18 r.ż. odnalezione rekomendacje nie wskazują natomiast cyklosporyny jako opcji terapeutycznej. W pozostałych jednostkach chorobowych, dla których udało się odnaleźć opracowania zawierające rekomendacje, cyklosporyna znajduje zastosowanie w terapii (w przypadku zespołów mielodysplastycznych część zaleceń wskazuje cyklosporynę jako opcję terapeutyczną, natomiast część nie wskazuje cyklosporyny jako możliwej do zastosowania terapii - tylko w jednym z 3 odnalezionych opracowań dotyczących MDS wskazano na możliwość zastosowania cyklosporyny, opierając się na wynikach badań I i II fazy). W odniesieniu do nefropatii toczniowej oraz białaczki z dużych granularnych limfocytów T cyklosporynę można rozważyć w określonych sytuacjach klinicznych, zaś w przypadku nieswoistych zapaleń jelit cyklosporyna stanowi opcję terapeutyczną w terapii II rzutu. W terapii MAS i małopłytkowości cyklosporyna znajduje szersze zastosowanie.

### **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-RK-434-17/2013, Cyklosporyna w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych., grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.