



Opinia Rady Przejrzystości

nr 29/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: takrolimus i prednizon 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 prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w wskazaniach miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne z wyjątkiem Zespołu Guillaina-Barrego, miopatie zapalne.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, we wskazaniu miastenia. Stosowanie takrolimusu powinno być ograniczone jedynie do przypadków o ciężkim przebiegu z udokumentowanym brakiem reakcji na leczenie pierwszego rzutu.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus w leczeniu zespołów miastenicznych, neuropatii zapalnych i miopatii zapalnych.

Uzasadnienie

Prednizon należy do grupy leków pierwszego rzutu stosowanych w leczeniu miastenii, zespołów miastenicznych, neuropatii zapalnych oraz miopatii zapalnych. Chociaż nie są dostępne badania najwyższej jakości potwierdzające jego skuteczność w wymienionych wskazaniach, to jednak doniesienia kliniczne słabszej jakości, standardy postępowania klinicznego a także opinie ekspertów klinicznych jednoznacznie wskazują na jego użyteczność w wymienionych schorzeniach.

Takrolimus jest lekiem pierwotnie używanym w zapobieganiu odrzucania przeszczepionych narządów. Podejmuje się także próby wykorzystywanie jego immunosupresyjnych własności w leczeniu ciężko przebiegającej miastenii. Niewielka liczba danych umiarkowanej i słabej jakości oraz rekomendacje kliniczne wskazuje na jego użyteczność w tym wskazaniu. Równocześnie nie ma danych dokumentujących skuteczność takrolimusu w leczeniu zespołów



miastenicznych, neuropatii zapalnych i miopatii zapalnych. Także rekomendacje kliniczne nie wskazują na takrolimus jako opcję terapeutyczną w tych wskazaniach.

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 **prednisonum, tacrolimusum** 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 substancje czynne prednisonum, tacrolimusum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 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 pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
902	Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg, 20 tabl., 5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne;
903		Encorton, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990297016		
904		Encorton, tabl. , 5 mg, 100 tabl., 5909990297023		
905		Encorton, tabl. , 10 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405329		
906		Encorton, tabl. , 20 mg, 20 tabl. (fiol.), 5909990405428		
1149	Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne;
1150		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990051076		
1151		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990051137		
1152		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg 30 kaps. 5909990699957		
1153		Cidimus, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990783489		
1154		Cidimus, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990783533		
1155		Cidimus, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990783571		
1156		Prograf, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990447213		
1157		Prograf, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990447312		
1158		Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909991148713		
1159		Tacni, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. 5909990821006		
1160		Tacni, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. 5909990821228		
1161		Tacni, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. 5909990821280		
1162		Tacrolimus Intas, kaps., 0,5 mg 30		

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1163		kaps. 5909990881352 Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg 30 kaps. 5909990881406		
1164		Tacrolimus Intas, kaps., 1 mg 90 kaps. 5909990881475		
1165		Taliximun, kaps. twarde, 0,5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836857		
1166		Taliximun, kaps. twarde, 1 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836888		
1167		Taliximun, kaps. twarde, 5 mg 30 kaps. (3 blist.po 10 szt.) 5909990836949		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.

Problem zdrowotny

Opracowanie dotyczy zastosowania produktów leczniczych zawierających takrolimus i prednizon we wskazaniach: miastenia i zespoły miasteniczne, miopatie zapalne, neuropatie zapalne.

Miastenia i zespół miasteniczny Lamberta-Eatona należą do chorób złącza nerwowo-mięśniowego.

Miastenia to przewlekła choroba charakteryzująca się osłabieniem i zmęczeniem mięśni szkieletowych występującym po wysiłku fizycznym, z tendencją do ustępowania po odpoczynku i przeważnie po podaniu inhibitorów acetylocholinoesterazy. Podłożem choroby jest reakcja autoimmunologiczna z wytwarzaniem i obecnością we krwi przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino (ACh) mięśni szkieletowych. Choroba może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Może w jej przebiegu wystąpić przełom miasteniczny, a w czasie terapii inhibitorami acetylocholinoesterazy (podstawowe leki w miastenii) - przełom cholinergiczny.

Częstość występowania miastenii wynosi 50-125/mln, roczna zapadalność 2-4/mln. Występują dwa szczyty zachorowań: do 40 roku życia (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60 roku życia (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastenii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AChR wśród osób starszych.

Miastenię należy różnicować z innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, botulizm). Należy także różnicować z nerwicą, nadczynnością tarczycy, uszkodzeniem nerwów czaszkowych przez proces uciskowy, stwardnieniem rozsianym.

U ok.15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepiej rokują przypadki miastenii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia GKS lub immunosupresyjnego.

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez autoprzeciwciała skierowane przeciwko zależnym od napięcia kanałom wapniowym w błonie presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Powoduje osłabienie mięśni (najczęściej górnych, jak i dolnych kończyn).

Występuje 20 razy rzadziej niż miastenia. Jak podaje Orphanet, chorobowość LEMS szacowana jest na 3-4/1 000 000 osób na świecie. W 50-60% przypadków występuje w przebiegu nowotworu złośliwego (w 2/3 przypadków rozpoznaje się raka drobnokomórkowego płuca, rzadziej gruczolakoraka, białaczkę, chłoniaka lub grasiczaka).

Leczenie LEMS opiera się przede wszystkim na leczeniu przeciwnowotworowym (jeśli został wykryty nowotwór). Inhibitory ChE są mniej skuteczne niż w miastenii. Podobnie jak w przypadku miastenii, można zastosować GSK, a także inne leki immunosupresyjne. W ciężkich przypadkach stosuje się wymianę osocza i IVIg.

Miopatie zapalne

Zapalne choroby układu nerwowo-mięśniowego stanowią heterogenną grupę nabytych schorzeń mięśni lub nerwów obwodowych. Pod względem klinicznym charakteryzują się one osłabieniem siły mięśni, a pod względem patologicznym — obecnością nacieków zapalnych oraz martwicy włókien mięśniowych.

Idiopatyczna miopatia zapalna (IIM) jest chorobą występującą rzadko. Szacuje się, że zapadalność na IIM dotyczy 1–8 osób na 1 mln na rok. Najczęściej stwierdza się zapalenie skórno-mięśniowe (DM, dermatomyositis), rzadziej zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi (IBM, inclusion body myositis), a najrzadziej zapalenie wielomięśniowe (PM, polymyositis).

Choroby z grupy idiopatycznych miopatii zapalnych są często ciężkimi, nieraz zagrażającymi życiu chorobami ogólnoustrojowymi. Mają charakter przewlekły, z tendencją do nawrotów, zawsze istotnie zmniejszają jakość życia chorych. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie prawidłowego leczenia bardzo poprawiło rokowanie po wprowadzeniu do leczenia kortykosteroidów.

Idiopatyczna miopatia zapalna (IIM) jest chorobą występującą rzadko. Szacuje się, że zapadalność na IIM dotyczy 1–8 osób na 1 mln na rok. Najczęściej stwierdza się zapalenie skórno-mięśniowe, rzadziej zapalenie mięśni z ciałkami wtrętowymi, a najrzadziej zapalenie wielomięśniowe [Kucharz 2012, Chwalińska Sadowska 2013].

Rokowanie w miopatiach zapalnych bez nowotworu jest gorsze u chorych w starszym wieku, z zajęciem narządów wewnętrznych (serce, płuca), ostrym początkiem choroby, a przede wszystkim w przypadku późno podjętego i niedostatecznego leczenia. Uważa się, że rokowanie jest lepsze, jeśli leczenie rozpoczyna się w pierwszych 6 miesiącach od pojawienia się początkowych objawów choroby.

Neuropatie zapalne

Do neuropatii zapalnych należy zespół Guillaina–Barrego tj. ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna oraz przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna.

Zespół Guillaina-Barrego (GBS) jest obecnie najczęstszą przyczyną wiotkiego niedowładu kończyn o ostrym początku. Jest nabytą chorobą nerwów obwodowych o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstającą z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych. Zalicza się do neuropatii zapalnych, których czynnikiem wyzwalającym w większości przypadków jest przebyta uprzednio infekcja. Główne postacie GBS to: ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (najczęstsza forma zespołu w Europie i Ameryce Północnej), ostra ruchowa neuropatia aksonalna, ostra ruchowo-czuciowa neuropatia aksonalna oraz zespół Millera-Fishera. Ogólną roczną zachorowalność na GBS szacuje się na 1,5–2,0/100 000 populacji.

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (CIDP) – przewlekły lub nawrotowy proces autoimmunologiczny powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni, i splotów nerwowych. Występuje rzadko, zwykle w 4. dekadzie życia. Wystąpienie objawów może być poprzedzone zakażeniem lub szczepieniem. Bywa pierwszym objawem zakażenia HIV.

Objawy: rozwijają się w dłuższym okresie – od kilku (>8) tygodni do wielu miesięcy. Występują niedowłady kończyn, parestezje, odruchy głębokie są zniesione, rzadko, pojawiają się objawy ze strony nerwów czaszkowych, objawy wegetatywne i (wyjątkowo) zaburzenia oddechowe. Choroba może mieć przebieg postępujący, zwalniający z zaostrzeniami lub nawrotowy. Rokowanie jest dobre: u 40% chorych objawy całkowicie ustępują, u 50% pozostają niewielkie ubytki.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Takrolimus należy do inhibitorów kalcyneuryny, podobnie jak cyklosporyna A, i jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym. Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin.

Dopuszczenie do obrotu na terenie Polski ww. produktów leczniczych zawierających substancję czynną takrolimus dotyczy następujących wskazań:

- profilaktyka odrzucania przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów wątroby, nerki lub serca (wyjątek Advagraf – tylko wątroby i nerki)
- leczenie w przypadkach odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.

W niektórych krajach świata np. Japonia, takrolimus zarejestrowany jest w miastenii.

Prednizon jest syntetyczną pochodną kortyzonu z grupy glikokortykosteroidów działającą przeciwzapalnie i przeciwalergicznie dłużej i silniej niż kortyzon, natomiast słabiej mineralotropowo. Działa katabolicznie, hamuje odczyny łąkotkankowe i nasila glukoneogenezę. Nieznacznie wpływa na zatrzymanie Na i wody w organizmie. Hamuje czynność podwzgórza i przysadki. Wywiera wpływ na układ krwiotwórczy, zmniejszając liczbę granulocytów kwasochłonnych i limfocytów. Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, w wątrobie szybko ulega przekształceniu do prednizolonu, więc efekty obu leków są zazwyczaj takie same.

Prednizon dopuszczony jest na terenie Polski w wielu wskazaniach. Spośród ocenianych wskazań, zapalenie skórno-mięśniowe – jedno z kilku rodzajów miopatii zapalnych, jest w przypadku produktów leczniczych zawierających prednizon wskazaniem zarejestrowanym.

Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku prednizonu w niektórych krajach, jak np. Australia czy Stany Zjednoczone w charakterystykach produktów leczniczych nie są podawane konkretne jednostki chorobowe, do których ograniczone jest stosowanie leku. W Australii produkt leczniczy Sone® zarejestrowany jest do stosowania „zawsze kiedy wskazane jest zastosowanie terapii glikokortykosteroidami”.

Alternatywne technologie medyczne

W przypadku prednizonu eksperci kliniczni podkreślają, że jest on podstawą leczenia większości chorób autimmunologicznych (w tym ocenianych wskazań) i tym samym nie ma dla niego alternatywy. Odnalezione opracowania, jak również część ekspertów klinicznych, sugerują jednak, że alternatywą dla prednizonu może być zastosowanie innych glikokortykosteroidów, jak metyloprednizolonu.

Zarówno dostępne zalecenia postępowania terapeutycznego, jak otrzymane opinie ekspertów klinicznych jako alternatywę dla takrolimusu wskazują inne leki immunosupresyjne w zależności od wskazań m.in. azatioprynę, mykofenolan mofetylu, cyklofosamid, cyklosporynę, metotreksat, czy też (rzadziej) rytuksymab.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Miastenia i zespoły miasteniczne

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne:

- Schneider-Gold 2005 –przeгляд systematyczny Cochrane Collaboration, zaktualizowany w 2010 roku, dotyczący oceny skuteczności glikokortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w terapii autoimmunologicznej miastenii (MG),
- Hart 2007 – przeгляд systematyczny Cochrane Collaboration dotyczący skuteczności interwencji immunosupresyjnych stosowanych w miastenii (MG),
- Benatar 2012 – przeгляд systematyczny Cochrane Collaboration dotyczący skuteczności wszelkich interwencji stosowanych w miastenii ocznej,
- Keogh 2011 – przeгляд systematyczny Cochrane Collaboration, zaktualizowany w 2010 roku, dotyczący oceny skuteczności jakichkolwiek interwencji stosowanych w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona.

Do przeglądu Schneider-Gold 2005 włączono siedem badań obejmujących w sumie 199 uczestników. Wśród różnych porównań dwa badania RCT, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, porównywały prednizon z placebo w uogólnionej miastenii. W ogólnych wnioskach autorzy przeglądu stwierdzili, że ograniczone dowody naukowe z badań RCT sugerują, że kortykosteroidy mogą w porównaniu do placebo oferować krótkotrwałe korzyści w miastenii. Wyniki wspierają wnioski z

badania obserwacyjnych oraz opinii ekspertów. Ograniczone dowody z badań RCT nie wykazują różnicy w skuteczności między GKS a azatiopryną, czy IVIG.

Do przeglądu Hart 2007 włączono 7 badań oceniających różne technologie, w tym jedno – Nagane 2005 dotyczące oceny takrolimusu w MG. Zaledwie kilka badań włączonych do przeglądu raportowało wybrane na potrzeby przeglądu punkty końcowe. Z tych względów autorzy przeglądu stwierdzili, że ograniczone dowody z badań RCT wskazują na brak istotnych korzyści z zastosowania (...) takrolimusu (w skojarzeniu z GKS lub plazmaferezą).

Chociaż badanie Nagane 2005 nie podawało wyników dla 6 miesięcy leczenia, określonych w założeniach przeglądu Hart 2007, stosowano w nim własne punkty końcowe do oceny skuteczności takrolimusu. Po rocznym okresie terapii, dawka prednizolonu wymagana do utrzymania minimalnej manifestacji objawów była istotnie statystycznie niższa w grupie z TAC niż w schemacie bez takrolimusu. Dodatkowo, w pierwszym roku terapii w grupie z TAC wykazano istotnie statystycznie niższą liczbę terapii z wykorzystaniem plazmaferezy i wysokich dawek metyloprednizolonu lub samej terapii wysokimi dawkami metyloprednizolonu podawanego dożylnie, w porównaniu do grupy bez takrolimusu. Wyniki te sugerują, że takrolimus pozwala ograniczyć zapotrzebowanie na inną immunoterapię w miastenii.

W badaniu nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych. U jednego uczestnika grupy otrzymującej takrolimus, który miał nadciśnienie, zaobserwowano podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi.

Chociaż w przeglądzie Benatar 2012 zakładano uwzględnienie badań z randomizacją i quasi-randomizacją oceniających wszelkie interwencje stosowane w leczeniu miastenii ocznej, w tym m.in. środki immunosupresyjne (ogółem), AZA oraz szeroko pojętą kortykosteroidoterapię, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na potrzeby aktualizacji przeglądu nie zidentyfikowano żadnego badania RCT oceniającego skuteczność takrolimusu czy prednizonu w przedmiotowym wskazaniu.

Kilka stosunkowo dobrej jakości badań nierandomizowanych przemawia za zastosowaniem w tym wskazaniu kortykosteroidów i AZA, jakkolwiek konieczne jest przebadanie skuteczności i bezpieczeństwa zarówno tych, jak również pozostałych leków w dobrze zaprojektowanych badaniach RCT.

Chociaż w przeglądzie Keogh 2011 zakładano uwzględnienie badań z randomizacją i quasi-randomizacją oceniających wszelkie interwencje stosowane w leczeniu zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona, w tym m.in. środki immunosupresyjne (ogółem), azatioprynę oraz kortykosteroidy, w wyniku przeprowadzonego we wrześniu i październiku 2010 roku wyszukiwania nie odnaleziono żadnego badania RCT oceniającego skuteczność takrolimusu czy prednizonu w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono ponadto:

- publikację Yoshikwa 2011, dotyczącą trwającego 28-tygodni, randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą, oceniającego skuteczność takrolimusu (jako terapii dodanej) w zakresie umożliwienia redukcji dawki GKS ora bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z miastenią (MG), w porównaniu do placebo; w badaniu nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi grupami w odniesieniu do głównego punktu końcowego ($p = 0.078$), jakkolwiek wtórne analizy sugerowały pozytywny efekt takrolimusu na możliwość ograniczania dawek GKS w leczeniu MG,
- informację o trwającym (z zamkniętą już rekrutacją) badaniu NCT01325571, będącym wielośrodkowym (prowadzonym w Chinach) badaniem RCT z podwójnie ślepą próbą, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania takrolimusu (w postaci kapsułek) w leczeniu miastenii nieskutecznie leczonej terapią GKS, w porównaniu do placebo, którego zakończenie planowane jest na I połowę 2014 roku.

Neuropatie zapalne

Odnaleziono

- 1 przegląd systematyczny - Gordon 2012 – opracowanie Cochrane Collaboration będące aktualizacją wcześniejszego przeglądu systematycznego z 2005 r., dotyczące oceny

skuteczności terapii immunosupresyjnych oraz immunomodulujących w zapaleniu skórno-mięśniowym oraz zapaleniu wielomięśniowym,

- opracowanie Rose 2007 będące protokołem przeglądu systematycznego Cochrane Collaboration, którego założeniem jest przegląd dostępnych badań klinicznych dotyczących terapii stosowanych we wtętotowym zapaleniu mięśni (IBM) w celu określenia, czy istnieją jakiegokolwiek dowody na korzyści z którejkolwiek z terapii oraz wypracowania zaleceń dla przyszłych badań w tym zakresie. Protokół zakłada oparcie przeglądu systematycznego na badaniach z randomizacją lub quasi-randomizacją oceniających wszelkie możliwe interwencje, w tym m.in. zastosowanie leków immunosupresyjnych w populacji chorych z podejrzeniem lub ze stwierdzonym IBM.

Do przeglądu Gordon 2012 włączono w sumie 10 badań. Sześć badań porównywało terapię immunosupresyjną lub immunomodulującą z grupą kontrolną placebo, 4 badania porównywały dwa schematy immunosupresji między sobą. Większość badań była mała (największe obejmowało 62 pacjentów), a wiele z nich nie zawierało wystarczających informacji, by ocenić ryzyko błędu.

Wśród włączonych badań jedno (Van de Vlekkert 2010) porównywało stosowanie doustnego deksametazonu w tzw. pulsach z codziennym podawaniem doustnego prednizolonu. Choć różnica w występowaniu zaostrzeń było nieznamiennie statystycznie wyższa w grupie deksametazonu (47% vs 38%; RR 1.24, 95% CI 0.69 to 2.24), tak zaobserwowana mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia była istotnie statystycznie krótsza w tej grupie w porównaniu do prednizolonu (44 tygodnie SE= 4.7 vs 60 tygodni SE= 2.9; $p= 0.03$).

Chociaż w przeglądzie Gordon 2012 zakładano uwzględnienie badań RCT oceniających wszelkie interwencje stosowane w leczeniu DM i PM, w tym m.in. środki immunosupresyjne (ogółem), w wyniku przeprowadzonego w sierpniu 2011 roku wyszukiwania, nie zidentyfikowano żadnego zakończonego ani trwającego badania RCT oceniającego skuteczność takrolimusu czy prednizonu w przedmiotowych wskazaniach.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby niniejszej oceny nie zidentyfikowano dodatkowych (zakończonych, ani trwających) badań RCT oceniających skuteczność takrolimusu czy prednizonu w zapaleniu skórno-mięśniowym, zapaleniu wielomięśniowym, czy wtętotowym zapaleniu mięśni.

Odnaleziono natomiast informację o wynikach prospektywnego, otwartego nierandomizowanego badania klinicznego Matsubara 2012, w którym oceniano skuteczność takrolimusu (FK506) w grupie 9 pacjentów z DM ($n = 5$) lub PM ($n = 4$), którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejszą terapię. W 6 miesiącu po rozpoczęciu leczenia TAC, u wszystkich 5 pacjentów z DM oraz 3 pacjentów z PM odnotowano poprawę kliniczną. Pacjenci z chorobą trwającą <4 lat oraz pacjenci z najniższą skuteczną dawką TAC >5 ng/ml wykazywali lepsze wyniki w porównaniu do pacjentów o dłuższym przebiegu choroby czy niższych skutecznych stężeniach leku. Poza umiarkowanym nadciśnieniem oraz pogłębieniem cukrzycy nie odnotowano działań niepożądanych. Takrolimus wykazywał korzystne działanie u większości pacjentów z PM lub DM opornych na kortykosteroidoterapię. Był również skuteczny u 4 pacjentów otrzymujących wcześniej inne leki immunosupresyjne czy IVIg w skojarzeniu z GKS. Wyniki tego badania zadaniem jego autorów uzasadnia dalsze prowadzenie badań nad skutecznością tego leku w ww. wskazaniach w porównaniu do innych immunosupresyjnych leków.

W odnalezionych pracach poglądowych zaznacza się, że cyklosporyna oraz takrolimus wykazały skuteczność w leczeniu miopatii zapalnych, w tym również pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano badanie kohortowe Wilkes 2005, oceniające skuteczność TAC u pacjentów ze związaną z syntetazą anty-aminoacylo-tRNA (anti-aaRS) chorobą śródmiąższową płuc (ILD) i idiopatyczną miopatią zapalną (IIM). Stężenie kinazy kreatynowej w surowicy obniżyło się znamiennie, zaś u 10 pacjentów odnotowano poprawę siły mięśniowej bądź podtrzymanie normalnej siły mięśniowej. Zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie dawek GKS. We wnioskach autorzy badania stwierdzili, że takrolimus był dobrze tolerowaną i skuteczną terapią nawrotowej choroby śródmiąższowej płuc i miopatii zapalnych u pacjentów z przeciwciałami anty-aaRS.

Stosowanie takrolimusu w skórno-mięśniowym i wielomięśniowym opiera się na przesłankach płynących z nierandomizowanych otwartych badań bez grupy kontrolnej oraz badań obserwacyjnych.

Neuropatie zapalne

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne:

- Hughes 2012a – opracowanie Cochrane Collaboration będące kolejną aktualizacją wcześniejszego przeglądu systematycznego, dotyczące oceny skuteczności kortykosteroidoterapii w przyspieszeniu poprawy oraz długotrwałej chorobowości w zespole Guillaina-Barrégo,
- Hughes 2013a – opracowanie Cochrane Collaboration, poświęcone weryfikacji dostępności randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność innych niż plazmafereza, IVIg czy kortykosteroidy interwencji w terapii zespołu Guillaina-Barrégo,
- Hughes 2012b – opracowanie Cochrane Collaboration będące kolejną aktualizacją wcześniejszego przeglądu systematycznego, dotyczące oceny skuteczności kortykosteroidoterapii w porównaniu do placebo lub braku terapii w przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej, jak również porównania różnych schematów kortykosteroidoterapii,
- Mahdi - Rogers 2013 – opracowanie Cochrane Collaboration, poświęcone weryfikacji dostępności randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność innych niż plazmafereza, IVIg czy kortykosteroidy interwencji w terapii przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej.

Wnioski z przeglądu Hughes 2012a: według umiarkowanej jakości dowodów monoterapia GKS nie przyspiesza w sposób istotny statystycznie wyzdrowienia w GBS, czy też nie wpływa na długotrwały efekt. Według niskiej jakości dowodów doustne GKS (badania dla prednizolonu vs placebo) opóźniają wyzdrowienie w GBS. Według dowodów o umiarkowanej oraz wysokiej jakości, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, między grupami leczonymi GKS, a grupami kontrolnymi w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. W odniesieniu do bezpieczeństwa, w grupie otrzymującej GKS w porównaniu do kontroli, istotnie częściej występowała cukrzyca wymagająca leczenia, zaś rzadziej występowało nadciśnienie. Spośród 6 badań włączonych do przeglądu żadne nie oceniało skuteczności prednizonu.

Doświadczenie z dużych nierandomizowanych badań sugeruje, że zastosowanie kortykosteroidów jest korzystne, jednak długotrwałe stosowanie powoduje poważne działania niepożądane.

Tylko 2 badania spełniały określone w przeglądzie Hughes 2012b kryteria włączenia: jedno porównujące GKS (prednizon) z placebo lub brakiem leczenia, drugie – porównujące dwa schematy glikokortykosteroidów.

Na podstawie odnalezionych dowodów autorzy przeglądu stwierdzili, że bardzo niskiej jakości dowody z jednego niewielkiego badania RCT nie wykazały istotnej statystycznie korzyści z zastosowania doustnego prednizonu w porównaniu do braku terapii. Mimo to GKS są powszechnie stosowane w praktyce. Według umiarkowanej jakości dowodów z jednego badania RCT, skuteczność wysokich dawek deksametazonu podawanych raz na miesiąc nie różniło się statystycznie od codziennego podawania prednizonu w standardowych dawkach.

Większość działań niepożądanych występowała w obu grupach z podobną częstotliwością, choć bezsenność i księżycowatość twarzy istotnie statystycznie rzadziej występowały przy schemacie z wysokimi dawkami deksametazonu. Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu identyfikacji czynników predykcyjnych dla odpowiedzi.

Chociaż w przeglądzie Hughes 2013a jak również przeglądzie Mahdi - Rogers 2013 zakładano uwzględnienie badań RCT oceniających wszelkie interwencje z wykluczeniem GKS, plazmaferezy oraz IVIg, stosowane odpowiednio w leczeniu GBS oraz CIDP, w wyniku przeprowadzonego w 2012 roku wyszukiwania (ukierunkowane na wszystkie badania RCT w GBS bez ograniczeń dotyczących interwencji), nie zidentyfikowano żadnego zakończonego ani trwającego badania RCT umożliwiającego ocenę skuteczności takrolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby niniejszej oceny nie zidentyfikowano dodatkowych (zakończonych, ani trwających) badań RCT oceniających skuteczność takrolimusu czy prednizonu w zespole Guillaina-Barrégo, czy przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej.

Bezpieczeństwo

W przypadku silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów często zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące już zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

U pacjentów, u których prowadzone jest leczenie immunosupresyjne, ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych jest zwiększone. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano występowanie nowotworów łagodnych oraz złośliwych, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z zakażeniem wirusem EBV oraz nowotworów złośliwych skóry

W zaleceniach AANN 2013 podkreśla się rolę personelu pielęgniarskiego w monitorowaniu m.in. działań niepożądanych stosowanych terapii (w tym leków immunosupresyjnych) w ramach opieki nad pacjentami z miastenią. Środki immunosupresyjne posiadają ogólne lub ukierunkowane działanie immunosupresyjne. Glikokortykosteroidy jak prednizon wykazują ogólne działanie immunosupresyjne. Obniżając ogólne funkcje immunologiczne, podwyższają ryzyko infekcji. Działaniami niepożądanymi, które powinny być monitorowane przy tej terapii to oznaki infekcji, nadciśnienie, cukrzyca, osteoporoza, psychoza.

Środki immunosupresyjne z ukierunkowanym działaniem immunosupresyjnym stosowane w ocenianych wskazaniach obejmują azatioprynę, cyklosporynę, mofetolu, sól sodowa kwasu mykofenolowego, cyklofosfamid, takrolimus, metotreksat, oraz rytuksymab. Leki te blokują produkcję limfocytów. Cyklosporyna zmienia dodatkowo odpowiedź T-komórkową. Działania niepożądane, które należy monitorować obejmują oznaki infekcji, supresję szpiku, nefrotoksyczność oraz hepatotoksyczność. W przypadku takrolimusu AANN zaleca monitorowanie neurotoksyczności oraz hiperglikemii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie odnaleziono zaleceń dotyczących finansowania prednizonu oraz takrolimusu w ocenianych wskazaniach. Odnaleziono, dostępne publicznie dane sugerują zaś finansowanie produktów leczniczych zawierających w obrębie zarejestrowanych w danym kraju wskazań.

Na podstawie pozytywnej opinii Rady wybrane doustne produkty lecznicze zawierające substancje czynne takrolimus, mykofenolan mofetylu, czy prednizon uzyskały pozytywne decyzje Ministerstwa Zdrowia o objęciu refundacją przedmiotowych wskazań. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (...), począwszy od 1 września 2012 r., leki te są dostępne dla pacjentów z miastenią i zespołami miastenicznymi, neuropatiami zapalnymi, miopatiami zapalnymi za odpłatnością ryczałtową.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Miastenia i zespoły miasteniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 wytyczne dotyczące miastonii i zespołów miastenicznych: opracowanie EFNS/PNS (Skeie 2010) dotyczące europejskich zaleceń terapeutycznych dla zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowych (NMT) w tym miastonii (MG), zespołu miastenicznego Lamberta–Eaton (LEMS) oraz opracowanie zaleceń terapeutycznych American Academy of Neurology dla miastonii ocznej, opracowanie American Association of Neuroscience Nurses dotyczące zaleceń postępowania personelu pielęgniarskiego w trakcie opieki nad pacjentami z miastenią. W związku z brakiem polskich wytycznych postępowania w miastonii czy LEMS podano informacje z najaktualniejszych dostępnych polskich podręczników medycznych oraz prac przeglądowych polskich ekspertów, poświęconych leczeniu ww. wskazań.

Odnaleziono wytyczne oraz zalecenia w polskich opracowaniach zgodnie przyjmują, że:

- Inhibitory cholinoestrazy powinny być podawane w pierwszej kolejności w leczeniu MG;

- Doustne kortykosteroidy są lekami pierwszego wyboru w przypadku, gdy konieczne jest podanie leków immunosupresyjnych. Grupa robocza EFNS/PNS dodatkowo uzgodniła, że doustny prednizon powinien być lekiem pierwszego wyboru w przypadku, gdy konieczne jest podanie leków immunosupresyjnych w miastenii (dobra praktyka).

Zalecenia i wytyczne praktyki klinicznej nieznacznie różnią się w zakresie opcji terapeutycznych w przypadku niepowodzenia standardowej terapii.

Na podstawie dużego RCT przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby porównującego AZA + GKS do GKS (klasa dowodu I) oraz badania niższej jakości - oceniającego zastosowanie AZA w monoterapii, uznano, że w przypadku pacjentów, u których wymagana jest długotrwała immunosupresja, zalecane jest rozpoczęcie terapii azatiopryną w skojarzeniu z GKS w celu umożliwienia ograniczenia dawki kortykosteroidów do najniższej możliwej dawki przy podtrzymaniu azatiopryny (poziom rekomendacji A).

Wśród innych leków immunosupresyjnych, które według zaleceń EFNS/PNS mogą być rozważone w leczeniu miastenii, są: metotreksat, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, a także oceniany takrolimus. Zastosowanie tych leków zgodnie z zaleceniami powinno być ograniczone do przypadków niepowodzenia lub nietolerancji terapii lekiem pierwszego wyboru.

W przypadku takrolimusu zalecenie EFNS/PNS oparto na dowodach klasy III; opisy przypadków oraz jedno małe otwarte badanie wykazały akceptowalną poprawę miastenii przy niewielkich działaniach niepożądanych leku. Co ciekawe, pacjenci z przeciwciałami anti-RyR szybko odpowiadali na leczenie, co może wskazywać na objawowe działanie na siłę mięśni obok działania immunosupresyjnego. Wg zaleceń EFNS/PNS zastosowanie TAC powinno być wypróbowywane w przypadku pacjentów z niewłaściwie kontrolowaną miastenią, w szczególności u pacjentów ze stwierdzoną obecnością przeciwciał anti-RyR (poziom rekomendacji C).

Również zalecenia AANN wymieniają takrolimus jako opcję terapeutyczną w miastenii. W zaleceniach podkreślono wyraźną rolę personelu pielęgniarskiego w monitorowaniu m.in. skutków niepożądanych terapii lekami immunosupresyjnymi.

W odniesieniu do LEMS, zalecenia EFNS/PNS nie omawiają zastosowania TAC w tym wskazaniu. Gdy leczenie objawowe jest niewystarczające, należy rozpocząć terapię immunosupresyjną, zazwyczaj stosując leczenie skojarzone prednizonem z azatiopryną. Inne leki, jak cyklosporyna, mykofenolan, mogą być stosowane, choć dowody na ich korzyść w terapii LEMS ograniczone są do opisów serii przypadków (klasa dowodu IV) (poziom rekomendacji C).

Miopatie zapalne

Nie odnaleziono żadnych polskich ani angielskojęzycznych wytycznych praktyki klinicznej czy zaleceń terapeutycznych dla miopatii zapalnych. W wyniku wyszukiwania w bazie G-I-N zidentyfikowano opublikowane w języku niemieckim, niemieckie wytyczne poświęcone temu zagadnieniu.

W wytycznych AWMF 2012b, takrolimus wymieniany jest obok immunoterapii rytuksymabem, infliksymabem lub etanerceptem, jako jedna z potencjalnych innych (w fazie badań klinicznych) opcji terapeutycznych, których korzyści ze względu na ograniczone dowody nie mogą być ocenione w sposób jednoznaczny. Podobne podejście reprezentowane jest dla zapalenia skórno-mięśniowego oraz zapalenia wielomięśniowego w podręczniku Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013.

W odniesieniu do stosowania prednizonu dostępna wiedza podręcznikowa oraz prace poglądowe wskazują, że glikokortykosteroidy podawane doustnie, jak i we wlewach dożylnych są podstawowymi lekami stosowanymi w miopatiach zapalnych.

Neuropatie zapalne

Odnaleziono 2 opracowania dotyczące zaleceń terapeutycznych dla neuropatii zapalnych: opracowanie EFNS/PNS (Bergh 2010) dotyczące europejskich zaleceń terapeutycznych dla przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej (CIDP) oraz opracowanie zaleceń terapeutycznych American Academy of Neurology dla Zespołu Guillaina i Barrégo. Nie

zidentyfikowano polskich zaleceń dla tego problemu zdrowotnego. Zgodnie z wytycznymi, jak również z wiedzą podręcznikową (Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013), leczenie CIDP rozpoczyna się od glikokortykosteroidów, jednak w przypadku GBS stosowanie glikokortykosteroidów nie jest zalecane. W odnalezionych opracowaniach nie odnoszono się do możliwości zastosowania takrolimusu w tych wskazaniach.

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-434-9/2013, Takrolimus i prednizon we wskazaniach: miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne, styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.