



Opinia Rady Przejrzystości

nr 372/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

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

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego acyklowir w zakresie wskazań odmiennych niż określonych w ChPL-Zakażenia EBV i CMV u dzieci do 18 r życia.*

**Uzasadnienie**

*Acyklowir był stosowany w profilaktyce zakażeń CMV u biorców nerki i wątroby niskiego ryzyka jednak w badaniach porównawczych okazał się mniej skuteczny niż gancyklowir. Wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego oraz Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transplantologii Klinicznej dotyczącego postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusem cytomegalii u biorców przeszczepionych narządów z roku 2010, acyklowir nie jest produktem leczniczym stosowanym w profilaktyce farmakologicznej tych zakażeń. Z preparatów dostępnych w Polsce w profilaktyce uniwersalnej lub wybiórczej stosuje się gancyklowir lub walgancyklowir.*

**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 **aciclovirum** 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 acyklowir wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” 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 pozarejestryjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|---------------|---|---|---|
| 3              | Aciclovirum   | Hascovir, tabl. , 800 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.),<br>5909990835782     | 115.2, Leki przeciwwirusowe - acyklowir - postaci do stosowania doustnego | Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV - u dzieci do 18 roku życia;        |
| 4              |               | Hascovir, tabl. , 200 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.),<br>5909991049515     |   |   |
| 5              |               | Hascovir, tabl. , 400 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.),<br>5909991052218     |   |   |
| 6              |               | Heviran, tabl. powl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.),<br>5909990840014 |   |   |
| 7              |               | Heviran, tabl. powl., 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.),<br>5909990840113 |   |   |
| 8              |               | Heviran, tabl. powl., 800 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.),<br>5909990840229 |   |   |

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

#### Zakażenia u pacjentów z neutropenią

Neutropenia to stan zmniejszenia liczby neutrofilów  $<1500/\mu\text{l}$ . Neutropenia może być wynikiem niedokrwistości aplastycznej, zakażeń wirusowych, chemioterapii i radioterapii, chorób autoimmunologicznych oraz działań niepożądanych leków. Cyprofloksacyna zalecana jest jako profilaktyka zakażeń bakteryjnych u chorych z grupy niskiego ryzyka z gorączką (i neutropenią) w schemacie łączonym z amoksycyliną i klawulanianem. Nie zaleca się terapii profilaktycznej u chorych z neutropenią, u których nie wystąpiła gorączka.

#### Zakażenia u chorych leczonych cyklofosfamidem

Cyklofosfamid ma właściwości cytotoksyczne, jego spektrum działania jest szerokie. Jest on kluczowym elementem wielu skutecznych kombinacji leków w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, raków jajnika i guzów litych u dzieci. Stosowany jest często jako składnik terapii adjuwantowej po operacji raka piersi w połączeniu z metotreksatem (lub doksorubicyną) i fluorouracylem. Ze względu na silne właściwości immunosupresyjne cyklofosfamid jest również używany do zapobiegania odrzucaniu przeszczepu po transplantacji. Jest skuteczny w leczeniu chorób nienowotworowych związanych z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną, takich jak ziarniniak Wagnera, reumatoidalne zapalenie stawów i zespół nerczycowy.

#### Zakażenia EBV i CMV – u dzieci do 18 roku życia

Zakażenie CMV wywołane jest przez DNA-cytomegalowirusa z rodziny Herpesviridae. Wirus powszechnie występuje w populacji ludzkiej. Wyróżnia się następujące postaci kliniczne choroby: wrodzona, perinatalna, zakażenie postnatalne u osób z prawidłową odpornością, zakażenie u dzieci z niedoborem odporności po przeszczepach i immunosupresji.

Leczenie zapobiegawcze przeciw CMV stosuje się przed przeszczepieniem oraz w 3 miesiące po przeszczepieniu z użyciem hiperimmunizowanej gamma-globuliny oraz acyklowiru (Kubicka 2008).

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Acyklowir (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe, dod ATC: D 06 BB, J 05 AB, S 01 AD) po wnikięciu do komórki zakażonej wirusem opryszczki acyklowir jest fosforylowany do postaci czynnej – trójfosforanu acyklowiru. Trójfosforan acyklowiru jest substratem polimerazy wirusowego DNA, hamując tym samym wbudowywanie się trójfosforanu deoksyguanozyny co prowadzi do przedwczesnego zakończenia replikacji wirusa. Acyklowir nie wpływa na metabolizm komórek gospodarza.

Cyprofloksacyna (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyk z grupy fluorochinolonów, kod ATC: J 01 MA, S 02 AX, S 02 AA, S 03 AA) zaburza replikację DNA bakterii w wyniku hamowania aktywności gyrazy DNA, co uniemożliwia związanie się nici DNA.

Sulfametoksazol + trymetoprym (Ko-trymoksazol) (grupa farmakoterapeutyczna: chemioterapeutyki, kod ATC: J 01 EE) oba związki działają synergicznie, zaburzając różne etapy syntezy kwasu foliowego, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA bakterii.

Cyprofloksacyna dostępna jest na rynku w postaci produktów sześciu różnych producentów. Cztery leki (Proxacin, Cipronex, Clphin, Cyprofloksacyna) posiadają rejestrację w zapobieganiu zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Jeden z nich (Ciprinol) posiada rejestrację w profilaktyce i zakażeniach u pacjentów z obniżoną odpornością, które jest wskazaniem szerszym niż przedmiotowe wskazanie. Jeden z leków (Cipropol) nie posiada rejestracji we wskazaniach zbieżnych z przedmiotowym.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Głównym komparatorem dla acyklowiru w przedmiotowych wskazaniach jest gancyklowir podawany dożylnie, substancja ta jednak nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce.

Głównym komparatorem dla kotrymoksazolu w przedmiotowych wskazaniach jest cyprofloksacyna (znajduje się na liście refundacyjnej).

Głównym komparatorem dla cyprofloksacyny w przedmiotowych wskazaniach jest kotrymoksazol (znajduje się na liście refundacyjnej).

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

#### Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią – cyprofloksacyna

Odnaleziono również przegląd systematyczny z metaanalizą Leibovici 2006 dotyczący skuteczności prowadzenia leczenia profilaktycznego wśród pacjentów z neutropenią. Autorzy wykazali, że stosowanie jakiegokolwiek profilaktyki antybiotykowej wiązało się z 34% obniżeniem współczynnika śmiertelności z jakiegokolwiek powodu; stosowanie pochodnych chinolonów wiązało się natomiast z 40% obniżeniem tegoż współczynnika (wyniki i.s.). Współczynnik RR dla epizodów gorączki neutropenicznej w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontroli dla całej populacji wyniósł 0,74 (95% CI: 0,69 – 0,78). Przeprowadzono również analizę w podgrupach z uwzględnieniem stosowania cyprofloksacyny (włączono 6 publikacji obejmujących łącznie 522 pacjentów). Współczynnik (cyprofloksacyna vs. kontrola) RR dla śmierci z jakiegokolwiek przyczyny w tej podgrupie wyniósł 0,32 (95% CI: 0,13 – 0,82) i był to wynik istotny statystycznie.

Wg ChPL do często występujących działań niepożądanych właściwych dla cyprofloksacyny należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności.

#### Profilaktyka zakażeń u chorych leczonych cyklofosfamidem – kotrymoksazol

Odnaleziono przegląd systematyczny Gupta 2008 oceniający skuteczność profilaktyki w kierunku Pneumocystis jirovecii u pacjentów z toczniem układowym leczonych cyklofosfamidem. Autorzy badania wskazali na niski odsetek występowania zakażeń oportunistycznych wśród pacjentów z toczniem układowym leczonych cyklofosfamidem (15,88 na 10 000 pacjentów z toczniem układowym), który w połączeniu z szerokim spektrum działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem kotrymoksazolu nie pozwala na jednoznaczne określenie korzyści stosowania profilaktyki w tej grupie chorych. Autorzy wskazują jednak na celowość stosowania profilaktyki kotrymoksazolem wśród pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka.

Wg ChPL do bardzo często występujących działań niepożądanych właściwych dla kotrymoksazolu należą: hiperkaliemia, granulocytopenia, leukopenia, trombocytopenia, jadłowstręt, nudności, biegunka. Często występuje wysypka skórna, świąd, bóle głowy.

#### Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV u dzieci do 18 roku życia - acyklowir

Odnaleziono jedną metaanalizę Couchoud 1998 oceniającą skuteczność profilaktyki cytomegalii u biorców przeszczepu organu unaczynionego. Do przeglądu włączono 13 prospektywnych badań randomizowanych, w których wzięło udział w sumie 1138 pacjentów pediatrycznych lub dorosłych: 585 w grupie interwencji (acyklowir i/lub gancyklowir) i 553 w grupie kontrolnej (placebo lub brak leczenia).

Profilaktyka cytomegalii związana była z istotnym statystycznie obniżeniem odsetka wystąpienia cytomegalii w porównaniu z grupą kontrolną oraz obniżeniem odsetka infekcji (wiremii). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości odrzucenia przeszczepu i śmiertelności.

Analiza w podgrupach wykazała istotne statystycznie obniżenie odsetka wystąpienia cytomegalii. Zastosowanie acyklowiru nie było związane ze uzyskaniem statystycznie istotnie mniejszego odsetka infekcji (wiremii), wynik istotny statystycznie uzyskano jedynie w przypadku subpopulacji chorych po przeszczepieniu nerki.

Wg ChPL do często występujących działań niepożądanych właściwych dla acyklowiru należą: zaburzenia żołądkowo-jelitowe – biegunka, nudności, bóle brzucha, wymioty; bóle stawów, zawroty głowy, zmęczenie, gorączka.

### **Skuteczność praktyczna**

#### *Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią – cyprofloksacyna*

Odnaleziono badanie obserwacyjne Garnica 2013 oceniające skuteczność cyprofloksacyny w profilaktyce u pacjentów z gorączką neutropeniczną w porównaniu z placebo. Do badania włączono 329 pacjentów z neutropenią indukowaną chemioterapią. Pacjenci (n = 110) hospitalizowani do 2005 roku włącznie nie przyjmowali żadnego leczenia – grupa placebo. Pacjenci hospitalizowani w latach 2006 – 2008 (n = 219) przyjmowali cyprofloksacynę – grupa interwencji.

Wprowadzenie interwencji wiązało się z i. s. niższym współczynnikiem: wystąpienia gorączki neutropenicznej (73% vs. 93%); bakteriemii (22% vs. 33%); skrócenia czasu trwania antybiotykoterapii w dniach (p = 0,0002) i hospitalizacji w dniach (22 +/- 13,9 vs. 24 +/- 10,4;), odnotowano jednakże wyższą częstość stosowania antybiotyków z grupy karbapenemów (36% vs. 14%) podawanych w celu wyleczenia infekcji bakteryjnej.

#### Leczenie i profilaktyka zakażeń EBV i CMV u dzieci do 18 roku życia – acyklowir

Odnaleziono analizę retrospektywną Bock 1997 populacji pediatrycznej (do 20 r.ż.) po przeszczepieniu nerki, u której zastosowano profilaktykę przeciwwirusową acyklowirem (doustnie) lub gancyklowirem (dożylnie). U pacjentów w grupie interwencji odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji z powodu cytomegalii w porównaniu z grupą kontrolną (brak leczenia). Nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie w analizie subpopulacji w podziale na zastosowaną interwencję (Bock 1997).

Odnaleziono również jedną analizę retrospektywną Birkeland 1998, do której włączono populację 170 pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych (średnia wieku 37,9, zakres (3 – 66 lat) po przeszczepieniu nerki. Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę acyklowirem: 800 mg przed transplantacją, a następnie 800 mg/4xdobę przez 3 miesiące po transplantacji. W publikacji raportowano wystąpienie 51 infekcji (wiremii) CMV (30%) oraz 6 pierwotnych infekcji EBV (3,5%) i 50 reaktywacji infekcji EBV (29%). Wśród 51 pacjentów z infekcją CMV, infekcja EBV o charakterze pierwotnym rozwinęła się u 1 pacjenta, a reaktywacja infekcji rozwinęła się u 21 pacjentów. Reaktywacja dotyczyła pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała anti-EBV przed transplantacją.

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

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania cyprofloksacyny, acyklowiru, sulfametoksazolu+trimetoprimu w wybranych wskazaniach pozarejestryjnych. Szacunkowe roczne koszty finansowania z perspektywy płatnika publicznego ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą: acyklowir – ok. 1,4 mld zł; cyprofloksacyna – ok. 200 tys. Ze względu na brak danych na temat liczebności populacji chorych leczonych cyklofosfamidem nie przeprowadzono oszacowania dla sulfametoksazolu + trimetoprimu.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi górną granicę oszacowania.

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

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną przygotowaną na podstawie przeglądu literatury odnoszącą się do profilaktyki i leczenia cytomegalii u pacjentów pediatrycznych po przeszczepie, wskazującą na brak skuteczności profilaktyki acyklowirem w przypadku pacjentów CMV-seropozytywnych otrzymujących muromonab, CD3 lub preparaty antylimfocytowe oraz pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po transplantacji narządu unaczynionego. Rekomendacja nie wskazuje jednoznacznie na skuteczność zastosowania acyklowiru w profilaktyce cytomegalii. Rekomendacja nie odnosi się do użycia acyklowiru w leczeniu cytomegalii.

Odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące zapobiegania zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Wytyczne American Society of Clinical Oncology z 2013 r. rekomendują doustne stosowanie fluorochinolonów w profilaktyce przeciwbakteryjnej. Wszystkie pozostałe, pozytywnie odnoszą się do zastosowania cyprofloksacyny w leczeniu profilaktycznym w neutropenii oraz gorączce neutropenicznej u pacjentów, u których niemożliwe jest stosowanie antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Rekomenduje się stosowanie cyprofloksacyny w schematach złożonych z innymi antybiotykami.

Ponadto odnaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do profilaktyki kotrymetoksazolem, wskazujące na jego skuteczność obniżaniu częstości występowania chorób górnych dróg oddechowych u pacjentów z chorobą Wegnera.

### **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-RK-434-13/2013, Acyklowir, cyprofloksacyna, sulfametoksazol + trymetoprym w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.