



Rekomendacja nr 53/2013

z dnia 20 maja 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego Pletal (cilostazol), tabletki a 100 mg,
we wskazaniach: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych,
stwardnienie tętnic kończyn dolnych oraz tętniaki**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Pletal (cilostazol), tabletki a 100 mg we wskazaniach: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych oraz tętniaki.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że cilostazol w porównaniu z placebo jest lekiem skutecznie przedłużającym dystans chromania przestankowego, jednak jego przewaga nad dostępną w Polsce i jednocześnie tańszą pentoksyfiliną nie została jednoznacznie potwierdzona w odnalezionych dowodach naukowych. Zastrzeżenia budzi niejednorodność wyników prób klinicznych i niekorzystny profil bezpieczeństwa stosowania leku. Wytyczne światowe, a w szczególności zalecenia European Medicines Agency (EMA), zalecają ostrożność w stosowaniu cilostazolu z uwagi na jego działania niepożądane oraz zachodzenie interakcji z lekami popularnie stosowanymi w leczeniu pacjentów z chromaniem przestankowym. Mając na uwadze powyższe nie jest zasadne finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Pletal nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

W latach 2012-2013 Minister Zdrowia wydał łącznie 32 zgody na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Pletal, tabletki a 100 mg, głównie z Niemiec i USA. Cena sprowadzanego leku wynosi



w I kwartale tego roku ok. 526,41 PLN netto za opakowanie 98 tabl. i 267,61 PLN netto za opakowanie 56 tabl. Większość opakowań została zrefundowana, zaś łączny koszt refundacji wyniósł według szacunków około 28,5 tys. PLN netto.

Problem zdrowotny

Analizując problem zdrowotny ustalono, iż wskazania: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych, tętniaki należą do chorób, które przyczyniają się do wystąpienia niedokrwienia kończyn i w efekcie chromania przystankowego. W związku z powyższym założono, iż oceniana technologia ma na celu leczenie objawów chromania przestankowego w przebiegu wskazań umieszczonych w zleceniu Ministra Zdrowia.

Chromanie przestankowe to stan spowodowany upośledzeniem przepływu tętniczego w kończynach dolnych i objawia się w postaci bólu występującego ze stałą regularnością po wykonaniu określonej pracy mięśniowej, tj. przejściu określonego dystansu chory zmuszony jest z powodu bólu do zatrzymania się i przynajmniej krótkiego odpoczynku. Bólowi towarzyszyć mogą kurcze mięśni, uczucie zdrętwienia czy zeszywnienia. Dolegliwości spowodowane są wielokierunkowymi zaburzeniami wynikającymi ze zmniejszenia napływu utlenowanej krwi do tkanek.

Chromanie przestankowe powodują zmiany zwężające tętnice, które w ogromnej większości przypadków są spowodowane miażdżycą; inne przyczyny to: zakrzepowo-zarostowe zapalenie tętnic (choroba Buergera), koarktacja wrodzona i nabyta, choroba Takayasu, przebyty uraz lub uszkodzenie popromienne, zatory obwodowe, usidlenie tętnicy podkolanowej, ucisk przez torbiel podkolanową, tętniak tętnicy podkolanowej (z wtórną zatorowością obwodową), fibrodysplazja (tętnicy biodrowej zewnętrznej), pseudoxanthoma elasticum, przetrwała tętnica kulszowa (z zakrzepem), zespół biodrowy u rowerzystów, pierwotne nowotwory naczyń, zespół biodrowy u rowerzystów.

Chorzy z chromaniem pochodzenia naczyniowego są zazwyczaj w podeszłym wieku, częściej płci męskiej i prawie zawsze można u nich stwierdzić obecność czynników ryzyka miażdżycy tj. otyłość, hiperlipidemia, palenie tytoniu, cukrzyca.

Zgodnie z wynikami szkockiego badania (Edinburgh Artery Study 10) około 20 % pacjentów między 55 a 75 r.ż. posiada zmiany typowe dla miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (PAOD, ang. *Peripheral Artery Occlusive Disease*). Prawdopodobny, przewidywany odsetek pacjentów, u których może wystąpić chromanie przystankowe szacuje się na około 4,5%.

Chorzy z chromaniem mają lepsze rokowanie co do czasu przeżycia, co wynika z przebiegającego procesu miażdżycowego zwykle w jednym łożysku naczyniowym oraz mniej zaawansowanych zmian chorobowych w innych tętnicach. Ponadto szanse uratowania kończyny są znacznie większe w tej grupie chorych.

Leczenie objawów chromania przestankowego ma na celu wydłużenie maksymalnego dystansu chromania, jak i wydłużenie dystansu bezbólowego. Istota strategii leczniczej zawiera się w zwalczaniu czynników ryzyka miażdżycy i obejmuje: dążenie do całkowitego zaniechania palenia papierosów, rygorystyczną kontrolę ciśnienia tętniczego i dyslipidemii, dążenie do normalizacji wagi ciała. U chorych ze współistniejącą cukrzycą istotne jest uzyskanie dobrego wyrównania metabolicznego (HbA1C <7%). Istotnym elementem terapii jest rehabilitacja ruchowa, polegająca na systematycznych ćwiczeniach według specjalistycznych programów naczyniowych, dzięki czemu możliwe jest wytworzenie krążenia obocznego w kończynach. Rutynowe stosowanie leków naczyniowych nie jest zalecane u wszystkich chorych z chromaniem przestankowym. Można rozważyć stosowanie pentoksyfiliny, naftydrofurylu, cilostazolu, buflomedilu. Niektóre z wymienionych działań mogą prowadzić do wydłużenia dystansu chromania i zmniejszenia ryzyka rozwoju niedokrwienia krytycznego. Przy zaawansowanym niedokrwieniu, którego wyrazem jest ból w spoczynku, wysiłek nie jest zalecany, wskazana jest konsultacja angiologiczna i angiochirurgiczna pod kątem możliwości leczenia zabiegowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Pletal zawiera substancję czynną cilostazol i zalicza się do grupy ATC B01AC23 oznaczającej leki przeciwapagregacyjne za wyjątkiem heparyny. Cilostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy III, wykazującym właściwości naczyniorozszerzające i przeciwplatekcyjne. Mechanizm działania leku polega na redukcji objawów chromania przestankowego w stanie klinicznym II w skali niedokrwienia kończyn dolnych według Fontein'a.

Pletal został zarejestrowany w 2000 roku w Wlk. Brytanii, we wskazaniu wydłużenia bezbolesnego dystansu chromania (PFWD, ang. *pain-free walking distance*), a także maksymalnego dystansu chromania (MWD, ang. *maximal walking distance*) u pacjentów z chromaniem przestankowym, u których nie obserwuje się bólu spoczynkowego i u których nie występuje martwica tkanek.

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, podstawą leczenia objawów chromania przestankowego w przebiegu choroby tętnic obwodowych, jest program nadzorowanych ćwiczeń. W przypadku braku oczekiwanych efektów i w celu uniknięcia lub opóźnienia interwencji chirurgicznej, można zastosować farmakoterapię poprawiającą ukrwienie w kończynach. Najczęściej wymienianymi w wytycznych lekami, są cilostazol i naftidrofuryl, przy czym NICE rekomenduje tylko naftidrofuryl, ACCF/AHA oraz ACCP – tylko cilostazol, a pozostałe wytyczne – obydwie leki. Pentoksyfilina jest zalecana tylko przez ACCF/AHA w II linii leczenia; pozostałe wytyczne nie rekomendują jej stosowania. Pozostałe opcje terapeutyczne: cinnarizyna, VEGF, rFGF-2, propionyl-L-karnityna, L-arginina, prostaglandyny, polyconasol, sulodexide, terapia immunomodulująca, terapia uciskowa, buflomedil, izowolemiczna hemodilucja, chelacja, ginkgo biloba, witamina E, zgodnie z wytycznymi, nie mają dostatecznego umocowania w dowodach naukowych.

Jako obecną praktykę kliniczną w leczeniu objawów chromania przestankowego, eksperci kliniczni wskazują: modyfikację stylu życia, kontrolowany wysiłek fizyczny w ramach programu nadzorowanych ćwiczeń oraz farmakoterapię, w tym lekami przeciwplatekcyjnymi, a także leczenie zabiegowe.

Alternatywnymi technologiami dla cilostazolu w ocenianym wskazaniu mogą być:

- naftidrofuryl – nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i według informacji uzyskanych w MZ, nie jest sprowadzany z zagranicy w trybie importu docelowego;
- pentoksyfilina – zawiera ją wiele preparatów dopuszczonych do obrotu na polskim rynku (w tym oryginalny Trental, podmiot odpowiedzialny Sanofi Aventis), jednak pentoksyfilina nie jest refundowana ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności włączono 6 przeglądów systematycznych. W większości przypadków dowody naukowe dot. cilostazolu pochodzą z badań RCT porównujących ww. technologię lekową z placebo. Odnaleziono także badania odnoszące się do innych technologii stosowanych w terapii chromania przestankowego tj. pentoksyfiliny i naftidrofurylu. Metaanaliza wyników badań oraz wykonane porównania pośrednie wskazują, iż:

- w zakresie wydłużania MWD (ang. *maximal walking distance*) oraz PFWD (ang. *pain-free walking distance*), cilostazol jest skuteczną opcją terapeutyczną w porównaniu do placebo wydłużając dystans bez objawów chromania,
- stosowanie cilostazolu w połączeniu z aktywnością fizyczną (rehabilitacja) w sposób istotny statystycznie wydłuża MWD w porównaniu do samej aktywności fizycznej,
- leczenie cilostazolem znacznie poprawia jakość życia pacjentów z PAD w zakresie wydłużenia dystansu bez chromania, a także szybkości chodu,

- wszyscy chorzy wymagający leczenia, niezależnie od wieku, płci, palenia tytoniu, przyjmowanych leków oraz chorób towarzyszących (cukrzyca, nadciśnienie, zastoinowa niewydolność serca, przebytego zawału serca), odnoszą korzyść terapeutyczną wynikającą ze stosowania cilostazolu,
- wnioskując na podstawie wartości parametru MWD, cilostazol stanowi skuteczniejszą opcję terapeutyczną w porównaniu do pentoksyfiliny, natomiast mniej efektywną w porównaniu do naftydrofurylu.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki przeglądu bezpieczeństwa przeprowadzonego przez EMA wykazały, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatów zawierających cilostazol były krwawienia, stanowiące około 8% zdarzeń niepożądanych wymienianych w raportach spontanicznych. Wśród najczęściej wymienianych zdarzeń niepożądanych występujących w obrębie układu sercowonaczyniowego były: kołatanie serca i tachyarytmia – każde po 5% udziału w raportach spontanicznych.

EMA zaleca ostrożność w trakcie przyjmowania produktów leczniczych zawierających cilostazol oraz ograniczenie ich przyjmowania do populacji pacjentów odnoszących największą korzyść kliniczną, co jednocześnie istotnie zmniejszy ryzyko związane z ich zastosowaniem. EMA wskazuje, że:

- Cilostazol powinien być stosowany jedynie w tej grupie chorych cierpiących na chromanie przestankowe, u których same zmiany w stylu życia (zwiększenie aktywności fizycznej, rzucenie palenia), oraz stosowanie innych interwencji właściwych w tym wskazaniu, nie przyniosło odpowiednich korzyści.
- Decyzję o rozpoczęciu terapii cilostazolem może podjąć jedynie lekarz z odpowiednim doświadczeniem w leczeniu chromania przestankowego, po 3 miesiącach należy przeprowadzić kontrolę. Terapia powinna zostać przerwana u pacjentów, u których nie zaobserwowano istotnych klinicznie korzyści.
- Cilostazol nie powinien być stosowany u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, po przeżytym zawale mięśnia sercowego lub po przezskórnej interwencji wieńcowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy, jak również u pacjentów z poważną tachyarytmią.
- Cilostazol nie powinien być stosowany u pacjentów przyjmujących jednocześnie aspirynę i kłopidogrel, lub jakąkolwiek inną kombinację dwóch lub więcej leków przeciwplatekcyjnych i antykoagulacyjnych.
- Lekarze przepisujący cilostazol powinni być świadomi ryzyka wystąpienia interakcji. Dawki cilostazolu powinny być zredukowane u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4 oraz CYP2C19.

Badanie RCT o akronimie CASTLE, w którym porównywano bezpieczeństwo cilostazolu w porównaniu do placebo, wskazuje najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, którymi są: obrzęki, bóle głowy oraz biegunki.

Biegunki oraz bóle głowy są wymieniane również w charakterystyce produktu leczniczego Pletal, jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 1/10$). Rzadziej występują (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) natomiast zdarzenia niepożądane ze strony układu krwionośnego, limfatycznego, sercowonaczyniowego oraz obrzęki, osłabienie, zawroty głowy, bóle w klatce piersiowej, nieżyt nosa i zmiany skórne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Odnaleziono 4 analizy ekonomiczne w 5 publikacjach, dotyczące farmakologicznego leczenia objawowego w chromaniu przestankowym, z czego 3 przeprowadzono z perspektywy brytyjskiego płatnika publicznego, jedna zaś dotyczyła warunków hiszpańskich.

Tylko w analizie Meng 2013 oszacowano inkrementalny koszt QALY dla opcji terapeutycznych w dożywnym horyzoncie czasowym. W pozostałych analizach przyjęto za horyzont okres obserwacji z badań klinicznych, tj. 24 tygodnie. Ponadto dwie z analiz: Brosa 2011 (Hiszpania) i Guset 2005 (Wlk. Brytania) nie szacowały współczynników ICUR, a jedynie zmiany w maksymalnym dystansie chromania względem zmiany kosztów, w przypadku zastępowania się opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy Meng 2013 pozwalają wnioskować, iż naftydrofuryl jest najbardziej opłacalną opcją leczenia objawów chromania przestankowego. Natomiast cilostazol i pentoksyfilinę określono jako terapie zdominowane: mniej skuteczne i droższe.

Wyniki analiz Brosa 2011 i Guest 2005, jako terapię najbardziej skuteczną, wskazują cilostazol, choć okazał się on terapią droższą od terapii naftydrofurylem.

Nie odnaleziono oszacowań w warunkach polskich. Wydaje się jednak, iż częściowo wyniki analizy Meng 2013 można względnie przenieść na warunki polskie. Wprawdzie na rynku polskim nie jest dostępny naftydrofuryl, a pentoksyflina nie jest finansowana ze środków publicznych, jednak przyjąwszy perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta, można przypuszczać, iż zastąpienie taniej dla polskich pacjentów pentoksyfiliny (koszt miesięcznej terapii ok. 40-80 PLN) niewiele skuteczniejszym i kilkukrotnie droższym cilostazolem (koszt miesięcznej terapii ok. 260 PLN/mc) nie będzie opłacalne.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych z aktualnymi wytycznymi odnoszącymi się do leczenia objawów chromania przestankowego (NICE, Wlk. Brytania, 2012; TASC II, Świat, 2011; ESC, Europa, 2011; ACCF/AHA, USA, 2005-2011; ACCP, USA, 2012; AWMF, Niemcy, 2009; Prescrire, Francja, 2008; SIGN, Szkocja, 2006).

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne, oprócz rekomendacji brytyjskiego National Institute for Health and Clinical Excellence, zalecają stosowanie cilostazolu. Zwracano także uwagę na potrzebę ewaluacji skuteczności terapii po ok. 3 miesiącach i dyskontynuacji, jeśli nie obserwuje się poprawy w objawach. Cilostazolu nie można ponadto stosować u pacjentów z objawami niewydolności serca.

Prescrire podsumowuje ocenę leku jako „*too little efficacy, too many risks*”. Stoi na stanowisku, że ograniczona poprawa w objawach nie uzasadnia narażania pacjenta na ryzyko arytmii lub nawet zgonu. Wskazuje również na ryzyko interakcji z innymi lekami, które komplikuje leczenie pacjenta z chromaniem przestankowym. Zaleca poprzestanie na standardowym leczeniu: rzucenie palenia, regularne ćwiczenia i terapia przeciwplatekowa.

Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych dotyczących oceny stosowania cilostazolu w chromaniu przestankowym (NICE, Wlk. Brytania, 2011; PBAC, Australia, 2009 / 2010; SBU, Szwecja, 2010; SMC, Szkocja, 2004 / 2005; HAS, Francja, 2008; ICS / CANM, Hiszpania, 2009 / 2010).

Jedynie francuski Haute Autorité de Santé wydał rekomendację pozytywną. Pozostałe agencje HTA podważały bezpieczeństwo cilostazolu oraz jego skuteczność kliniczną w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Krytykowano jakość dowodów naukowych, heterogenicznych względem siebie i dających niespójne wyniki. Podkreślano także wyższy koszt terapii w porównaniu z innymi dostępnymi lekami.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-18536-3/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pletal (cilostazol), tabletki a 100 mg, we wskazaniach: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych oraz tętniaki, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pletal (cilostazol), tabletki á 100 mg, we wskazaniach: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych, tętniaki.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2013 z dnia 20 maja 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Pletal (cilostazol), tabletki á 100 mg, we wskazaniach: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych, tętniaki.
2. Raport Nr: AOTM–DS–431-05-2013. Pletal (cilostazol), tabletki á 100 mg we wskazaniach: miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych, stwardnienie tętnic kończyn dolnych; tętniaki. Raport skrócony ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.