



Opinia Rady Przejrzystości

nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus 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 substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

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

**Uzasadnienie**

*Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.*

*Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków.*

*Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi.*

*Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotreksatu i chlorochiny.*



**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: **azathioprinum, chloroquinum, cyclophosphamidum, metotrexatum, prednizolonum, prednisonum, sulfasalazinum, 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 przedmiotowe substancje czynne, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia**

Lp, zał A1a	Subst. Cz.	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż wymienione w ChPL
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826		
164		Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. 5909990144211		
165		Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. 5909990277810		
283	Chloroquinum	Arechin, tabl. , 250 mg, 30 tabl., 5909990061914	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	Choroby autoimmunizacyjne
311	Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	Choroby autoimmunizacyjne
713	Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,2 ml, 5909990791309	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.
714		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,3 ml, 5909990791361		
715		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,4 ml, 5909990791446		
716		Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 1 amp-strzyk. a 0,5 ml, 5909990791491		
717		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		
718		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		
719		Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		
720		Trexan, tabl. , 2,5 mg, 100 tabl. 5909990111619		
721		Trexan, tabl. , 10 mg, 100 tabl. 5909990730346		
902		Prednisonum		
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			
901	Prednisolonum	Encortolon, tabl. , 5 mg, 20 tabl., 5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki - u dzieci do 18 roku życia
1142	Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990864416	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	Choroby autoimmunizacyjne
1143		Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990864423		
1144		Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909997012001		
1146		Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990283316		
1147		Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990283323		
1148	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990283217			
1149	Tacrolimusum	Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,5 mg, 30 kaps., 5909990051052	139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	Choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności
1150		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 1 mg, 30 kaps., 5909990051076		
1151		Advagraf, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 5 mg, 30 kaps., 5909990051137		

Lp, zał A1a	Subst. Cz.	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
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. 5909990447213		
1157		Prograf, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. 5909990447312		
1158		Prograf, kaps. twarde, 0,5 mg, 30 kaps. 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 kaps., 5909990881352		
1163		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. 5909990836857		
1166		Taliximun, kaps. twarde, 1 mg, 30 kaps. 5909990836888		
1167		Taliximun, kaps. twarde, 5 mg, 30 kaps. 5909990836949		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

### Problem zdrowotny

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu.

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego).

Ze względu na fakt, iż zlecenie nie precyzowało, jakich chorób o podłożu autoimmunizacyjnym ma dotyczyć opinia Rady Przejrzystości, i ze względu na obszerność zagadnienia (ponad 70 jednostek chorobowych) w poniższym dokumencie wzięto pod uwagę jedynie te najczęściej występujące schorzenia: zapalenie tarczycy typu Hashimoto; choroba Gravesa-Basedowa; cukrzyca typu 1; choroba Addisona; autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka; autoimmunologiczne zapalenie wątroby; pierwotna marskość żółciowa wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; niedokrwistość złośliwa; wrzodziejące zapalenie jelita grubego; choroba Leśniowskiego-Crohna; niedokrwistość autoimmunohemolityczna; małopłytkowość idiopatyczna; reumatoidalne zapalenie stawów; stwardnienie rozsiane; zespół Guillaina-Barre; miastenia; zespół Goodpasture'a; twardzina układowa; zapalenie skórno-mięśniowe; pęcherzyca zwykła, bielactwo; toczeń rumieniowaty układowy; zespół Sjögrena.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Oceniane interwencje – substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna – mają zróżnicowaną budowę oraz mechanizm działania.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Opracowaniem na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w najczęściej występujących chorobach o podłożu

autoimmunizacyjnym przeprowadzono dwa wyszukiwania w bazach informacji medycznej. Ze względu na treść zlecenia wyodrębniono wyszukiwanie przeprowadzone dla substancji czynnych azatiopryna, chlorochina, cyklofosamid, metotreksat, prednizon, sulfasalazyna, takrolimusu w chorobach autoimmunizacyjnych oraz przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dla prednizonu i prednizolonu w autoimmunizacyjnym zapaleniu wątroby lub trzustki – u dzieci do 18 rż.

Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanego w ramach niniejszego opracowania wybierano najnowszy przegląd systematyczny lub przegląd przeprowadzony przez Cochrane Collaboration oraz najnowsze wytyczne kliniczne zagraniczne w przypadku, gdy w ramach wyszukiwania polskich portali medycznych nie odnaleziono takich wytycznych. Ponadto korzystano z uzyskanych stanowisk eksperckich, wcześniejszych dokumentów Agencji i podręczników medycznych. Ze względu na nieuwzględnienie wszystkich odnajdywanych źródeł, a także ze względu na fakt, iż zlecenie dotyczy zastosowania leków zgodnie z praktyką kliniczną, preferowano źródła dotyczące polskich wytycznych klinicznych.

Na podstawie odnalezionych źródeł należy stwierdzić, iż wszystkie leki będące przedmiotem zlecenia mają swoje zastosowanie w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnym, szczególnie dotyczy to jednostek chorobowych znajdujących się w kręgu reumatologii. Większość z leków jest wymieniana w podręcznikach medycyny jako standardowe leczenie w tych jednostkach chorobowych. Najmniej odnalezionych danych dotyczy takrolimusu.

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

Uproszczona prognoza wydatków na refundację azatiopryny, chlorochiny, cyklofosfamidu, metotreksatu, prednizonu, prednizolonu, sulfasalazyny i takrolimusu od sierpnia 2013 do kwietnia 2014 wskazuje, iż wydatki NFZ na refundację tych substancji czynnych we wszystkich wskazaniach finansowanych zgodnie z Obwieszczeniem 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. będą zawierały się w przedziale 9-11 mln zł miesięcznie. Należy zaznaczyć, że powyższa, uproszczona prognoza stanowi jedynie przybliżenie wielkości wydatków NFZ na refundację ocenianych produktów leczniczych.

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

Odnaleziono sześć rekomendacji refundacyjnych, przy czym cztery (PTAC 2012, SMC 2011, SMC 2009 i SMC 2006) dotyczyły metotreksatu w postaci roztworu w ampułko-strzykawkach, jedna (MTRAC 1997) metotreksatu, a jedna (PTAC 2011) chlorochiny. Wszystkie rekomendacje dotyczące metotreksatu były pozytywne. Rekomendacja dotycząca chlorochiny wskazywała, że preferowane jest leczenie za pomocą innych substancji czynnych. Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż przedmiotowe substancje czynne od dłuższego czasu dostępne są w obrocie i brak rekomendacji finansowych może wynikać właśnie z tego faktu.

Konsultanci Krajowi, od których AOTM otrzymała opinie w sprawie, podtrzymali swoje wcześniejsze stanowiska i pozytywnie wypowiedzieli się odnośnie finansowania leków będących przedmiotem zlecenia MZ. Jedynie Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej wskazał iż brak jest źródeł dotyczących skuteczności takrolimusu we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej u osób z niedoborami odporności.

### **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-434-36/2013, Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, listopad 2013.

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

1. Nie dotyczy.