Opinia Rady Przejrzystości nr 327/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż *określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*

Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: we wskazaniu nefropatia IgA, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia. Uwagi wymaga możliwość pogorzenia funkcji krwinkotwórczej szpiku.

Rada Przejrzystości opiniuje negatywnie dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: plamica Henocha-Schoenleina.

Uzasadnienie

Dowody naukowe i praktyka kliniczna uzasadniają finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna we wskazaniu nefropatia IgA, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia, przy zachowaniu właściwej ostrożności związaniem z możliwością uszkodzenie szpiku kostnego.

Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na korzystny wpływ produktów leczniczych zawierających substancję czynną azatiopryna na uszkodzenie newek w plamicy Henocha-Schoenleina.

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 **azatiopryna** 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 azatiopryna, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestracyjnych" 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 pozarejestracyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
162	Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 50 tabl., 5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujace - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia
163		Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909990232826	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujace - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia
164		Imuran, tabl. powl., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990144211	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujace - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia
165		Imuran, tabl. powl., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.), 5909990277810	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujace - leki immunosupresyjne - azatiopryna	Nefropatia IgA, plamica Henocha-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia

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

Problem zdrowotny

Układowe zapalenia naczyń

Heterogenna grupa chorób, w których różne postaci leukocytów naciekają ścianę naczyń i powodują jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy zaopatrywanych tkanek. Najczęściej występującymi schorzeniami u dzieci są plamica Henocha i Schönleina i choroba Kawasaki.

Zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha i Schönleina)

Plamica Henocha i Schönleina jest to zapalenie naczyń, w którym w małych naczyniach (głównie włośniczkach, żyłkach i tętniczkach) stwierdza się złogi immunologiczne, głównie IgA1. Zapadalność roczna dzieci ok. 140/mln.

Nefropatia IgA

Mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek to rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek, które charakteryzuje się uogólnionym i rozlanym rozplemem komórek mezangium ze zwiększeniem ilości macierzy, a w obrazie klinicznym dominującym krwinkomoczem i zwykle umiarkowanym białkomoczem.

W Polsce nefropatia IgA stanowi 10-25% przypadków kłębuszkowego zapalenia nerek i występuje 3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Zapadalność roczna na nefropatię IgA wynosi ok. 25 na 1/mln.

Nefropatia toczniowa

Choroba nerek rozwijająca się w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego. Oprócz typowego obrazu klinicznego i histopatologicznego kłębuszkowego zapalenia nerek, nefropatia toczniowa może się manifestować jako śródmiąższowe zapalenie nerek lub (rzadziej) jako kwasica cewkowa dalsza, często z hiperkaliemią.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Azatiopryna, kod ATC: L 04AX 01,

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne – inne;

Mechanizm działania: uwolnienie 6-merkaptopuruny, która działa jako antymetabolit puryn. Ewentualne blokowanie grup – SH przez alkilację. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczaniu i nasilaniu dopowiedzi immunologicznej. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

Produkt leczniczy Azathioprine VIS został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 08.11.1974.

Produkt leczniczy Imuran został pierwszy raz dopuszczony do obrotu 27.01.1993.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywne technologie można, według ekspertów klinicznych, wskazać: enkorton + azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, cyklofosfamid.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nefropatia IgA

Na podstawie odnalezionych rekomendacji można stwierdzić, iż leczenie nefropatii IgA może obejmować leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna, MMF, cyklosporyna), jednakże nie rekomenduje się stosowania kortykosteroidów w połączeniu z cyklofosfamidem lub azatiopryną u pacjentów z IgAN. Nie rekomenduje się również stosowania leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z GFR<30ml/min/1,73 m^2 chyba, że występuje IgAN z półksiężycami z szybko pogarszającymi się funkcjami nerek. Wyniki przeglądu systematycznego jak również odnalezionych badań nie wskazują jednoznacznie wyższej skuteczności leczenia immunosupresyjnego nad leczeniem kortykosteroidami jednakże długoterminowa skuteczność terapii skojarzonej (prednizolon, azatiopryna, heparyna-warfaryna oraz dipirydamol) wydaję się być oparta na redukcji wydalania białka w moczu i supresji rozwoju twardnienia kłębuszków.

Nefropatia toczniowa

Wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują, iż azatiopryna może być stosowana jako terapia podtrzymująca. Jednakże wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez The Cochrane Collaboration wskazują, iż leczenie MMF jest bardziej efektywną terapią w porównaniu do azatiopryny w terapii podtrzymującej mającej na celu profilaktykę nawrotów bez zwiększenia częstości występowania znaczących zdarzeń niepożądanych.

Plamica Henocha - Schönleina

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wskazują azatiopryny w leczeniu zapalenia nerek związanych z Plamica Henocha i Schönleina. Odnalezione dowody naukowe nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat skuteczności stosowania azatiopryny w leczeniu zapalenia nerek związanych z Plamicą Henocha i Schönleina i stwierdzają, że z uwagi na niewystarczające dowody naukowe dotyczące stosowania azatiopryny w leczeniu zapalenia nerek związanego z chorobą Henocha-Schönleina należy prowadzić dalsze badania w tym kierunku.

Układowe zapalenia naczyń

Odnalezione rekomendacje stwierdzają, iż leczenie dzieci nie powinno różnić się od leczenia dorosłych (wyjątek choroba Kawasakiego). Azatiopryna może być stosowana jako terapia wspomagająca w zapaleniach dużych naczyń lub jako terapia podtrzymująca w zapaleniach małych naczyń. Odnalezione wytyczne British Association of Dermatologists' stwierzają, iż azatiopryna wykazuje skuteczność terapeutyczną w różnych zapaleniach naczyń i chorobie Bechet'a.

Bezpieczeństwo

Z informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego wynika, iż najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne (u pacjentów po translantacjach

otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi) oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego i leukopenia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uproszczona prognoza wydatków na refundację azatiopryny, od września 2013 do grudnia 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 399 – 427 tys. PLN miesięcznie. Należy zaznaczyć, że powyższa, uproszczona prognoza stanowi jedynie przybliżenie wielkości wydatków NFZ na refundację azatiopryny.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Informacje z odnalezionych rekomendacji klinicznych zawarto w opisie skuteczności klinicznej.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych azatiopryny w ocenianych 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-434-12/2013, Azatiopryna we wskazaniach: Nefropatia IgA - u dzieci do 18 roku życia, Nefropatia toczniowa - u dzieci do 18 roku życia, Plamica Henocha-Schoenleina - u dzieci do 18 roku życia, Zapalenie naczyń - u dzieci do 18 roku życia. 28.11.2013 r.

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

1. Nie dotyczy.