



Rekomendacja nr 66/2013

z dnia 10 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Loniten (minoxidilum), tabletki a 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg, we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Loniten (minoxidilum), tabletki a 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg, we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Loniten (minoksydyl) tabletki a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym.

W opinii Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii, we wnioskowanych wskazaniach przedmiotowa technologia medyczna nie znajduje uzasadnienia do objęcia refundacją ze środków publicznych.

W terapii wskazań będących przedmiotem oceny stosowanych jest szereg interwencji alternatywnych, pozbawionych licznych i poważnych działań niepożądanych, jakimi cechuje się przedmiotowa technologia.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Loniten (minoxidilum) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być 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 (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie



poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) to uszkodzenie nerek utrzymujące się ≥ 3 miesiące i/lub $GFR < 60$ ml/min/1,73 m² przez ≥ 3 miesiące z lub bez uszkodzenia nerek. Choroba ta obejmuje 5 stadiów, w tym stadia 2-5 dotyczą przewlekłej niewydolności nerek (PNN), a stadium 5 nazywa się schyłkową niewydolnością nerek (mocznicą, SNN). Zachorowalność na PChN to ok. 150/mln/rok, a chorobowość na PNN w Polsce określa się na ok. 2,95 mln, w tym na SNN – 0,058 mln.

Oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze to sytuacja, w której mimo stosowania w odpowiednich dawkach i we właściwym skojarzeniu co najmniej 3 leków hipotensyjnych, w tym diuretyku, nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego do wartości docelowych, czyli $\leq 140/90$ mm Hg. Nadciśnienie występuje u $> 90\%$ chorych na PChN w stadium 4 lub 5 przed rozpoczęciem dializoterapii i u ok. 50-60% chorych leczonych dializami. Lekooporne nadciśnienie tętnicze dotyka 5-13% chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Nefropatia IgA (choroba Bergera) to odmiana mezangialnego rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN) charakteryzującego się rozlanymi depozytami immunoglobuliny A (IgA). Zapadalność na tę chorobę wynosi ok. 25/mln/rok.

W PChN leczenie obejmuje postępowanie: przyczynowe, hamujące postęp choroby, zapobiegające powikłaniom i ich leczenie (np. normalizacja ciśnienia tętniczego), w stosunku do chorób współistniejących, zapobiegające chorobom układu krążenia, przygotowujące do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze. Każdy chory powinien zostać zaszczepiony przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. W SNN chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego (dializoterapii lub przeszczepienia nerki), co powoduje cofanie się większości objawów.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym i PChN postępowanie ma na celu ochronę przed dalszą progresją choroby nerek, co wymaga ścisłej kontroli ciśnienia krwi i możliwie największego obniżenia białkomoczu. Leczenie farmakologiczne w opornym nadciśnieniu tętniczym opiera się na maksymalizacji dawki diuretyku pętlowego (u pacjentów z PChN i/lub z objawami retencji sodu i wody) z rozważeniem dołączenia antagonisty aldosteronu (np. spironolakton, eplerenon).

Leczenie nefropatii IgA zależy od nasilenia białkomoczu i wartości GFR (przesączanie kłębuszkowe). W przypadku zespołu nerczykowego, zaawansowanych zmian histopatologicznych, postępującego spadku GFR pomimo leczenia ACEI i ARB stosuje się terapię metyloprednizolonem i prednizonem, a następnie metyloprednizolonem z cytostatykiem.

Zachorowalność roczna na PChN to ok. 150/mln. Ekstrapolowana (na podstawie danych amerykańskich – patrz tabela 1.) chorobowość na PNN w Polsce wynosi ok. 2,95 mln, w tym na SNN – 0,058 mln.

Nadciśnienie spowodowane chorobą nerek (mięszowonerkowe) lub zwężeniem tętnicy nerkowej (naczyniowonerkowe) występuje u ok. 5% chorych na nadciśnienie tętnicze oraz u $> 90\%$ chorych w stadium 4 lub 5 PChN bezpośrednio przed rozpoczęciem dializoterapii i u ok. 50-60% chorych leczonych dializami. Lekooporne nadciśnienie tętnicze dotyka 5-13% chorych z nadciśnieniem tętniczym³. Odsetek ten wzrasta do $\geq 50\%$ w ośrodkach klinicznych o profilu nefrologicznym.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Loniten działa bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując ich rozluźnienie. Produkt ten zmniejsza również działanie hormonów stresu adrenaliny i noradrenaliny. W wyniku tego ciśnienie krwi obniża się. Działanie obniżające ciśnienie występuje po 2-3 godzinach od zażycia leku.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną w Wielkiej Brytanii w dniu 31.08.2012 r. Loniten jest wskazany w leczeniu ciężkiego nadciśnienia.

Lek nie powinien być stosowany w monoterapii we wstępnej terapii. Jest on lekiem obwodowo rozszerzającym naczynia i powinien być podawany w skojarzeniu z diuretykiem w celu kontrolowania retencji soli i wody oraz z β -blokerem lub odpowiednim substytutem do kontroli refleksu tachykardii.

Zgodnie z Encyklopedią Leków Loniten stosuje się w opornym i trudnym do leczenia innymi preparatami nadciśnieniu tętniczym.

Alternatywna technologia medyczna

W oparciu o opinię ekspercką alternatywnymi terapiami stosowanymi w ocenianych wskazaniach są: leczenie nerkozastępcze, leki hipotensyjne (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego, antagoniści wapnia, diuretyki, beta-blokery, leki działające ośrodkowo) i modyfikacje stylu życia (dieta bezsolna, redukcja nadwagi). W polskich wytycznych klinicznych dla minoksydylu w lekoopornym nadciśnieniu tętniczym z PChN wymienia się diuretyk pętłowy z rozważeniem antagonisty aldosteronu.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono 10 obserwacyjnych badań jednoramiennych dotyczących leczenia skojarzonego minoksydylu z β -blokerem i w większości przypadków z diuretykiem pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą niewydolnością nerek (21,9-100%), w tym także ze schyłkową niewydolnością nerek. We wszystkich badaniach terapia minoksydylem powodowała obniżenie ciśnienia krwi u wszystkich chorych, w tym w 4 badaniach wykazano jego znamienne statystycznie spadek w porównaniu do wartości początkowych (po miesięcznym okresie obserwacji $p < 0,01$ i ≥ 4 lat – $p < 0,01$). W 2 badaniach nie raportowano hipotonii ortostatycznej ani znamienych zmian w tętnie. Funkcjonowanie nerek (w tym klirens kreatyniny, poziom kreatyniny) pozostawało stabilne (3 badania) i/lub ulegało poprawie (7 badań). Poprawa w funkcjonowaniu nerek pozwoliła na przerwanie dializ u 11,1-37,5% pacjentów (3 badania) lub ich odłożenie w czasie u 9,1% chorych (1 badanie), a także zakończenie terapii u 33,3% osób (2 badania), w tym uniknięcie nefrektomii. Raportowano również wzrost poziomu kreatyniny u 33,3-100% pacjentów (3 badania) oraz postępowanie choroby, wymagające dializ u 22,2-41,7% chorych (2 badania) lub zakończone zgonem u 22,2% osób (1 badanie – pacjenci mieli także postępującą chorobę serca). W pojedynczych badaniach obserwowano częściową oporność po roku leczenia minoksydylem ($n=2$), niepowodzenie terapii ($n=2$) czy niezgodność leczenia ($n=1$).

Dodatkowo uwzględniono 9 obserwacyjnych badań bez grupy kontrolnej dotyczących pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym z niewydolnością nerek (podwyższony poziom kreatyniny $> 1,5$ mg/dl u 21,8-85,4%), którym podawano minoksydyl z β -blokerem i diuretykiem. W 7 z nich opisano, że kontrolę ciśnienia krwi osiągnięto u 70-100% chorych.

Nie odnaleziono żadnego badania odnośnie stosowania minoksydylu u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu nefropatii IgA.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy bezpieczeństwa włączono 17 badań obejmujących pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością nerek (poziom kreatyniny $> 1,5$ mg/dl), u których stosowano terapię minoksydylem i β -blokerem z/bez diuretyka. W badaniach tych obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: obrzęk (100%), nadmierne owłosienie (22,2-100%), hirsutyzm (6,7-100%), przejściowe zmiany w EKG (25%), nudności (22,2%), przyrost masy ciała (20,7-65%), przemijający wysięk osierdziowy (4,6-66,7%), retencja płynów (50% bez diuretyka), retencja sodu (19%), obrzęk około oczny (15,8%) tachykardia (9%), ginekomastia (4,6%), zawał serca (7,3%, zdarzenia w historii choroby), udar mózgu (1,4-4,9%, występowały inne powikłania), epizody ostrej niewydolności komory serca (2,3%), a także przemijające bóle głowy, zaostrzenie tocznia układowego, duszności, zmęczenie, zaburzenia miesiączkowania, depresja

reaktywna, zespół Raynauda, zastoinowa niewydolność serca, impotencja. U 13,8% pacjentów podejrzewano nadciśnienie płucne.

Rzadko występowała: senność i ortostatyczna hipotonia, dławica piersiowa oraz inne komplikacje związane z nadciśnieniem, tj.: zakrzepica mózgową, ostry obrzęk płucny związany z atakiem kolki żółciowej i śmiertelne krwotok mózgowy oraz niezwiązane z nadciśnieniem: przemijający wysięk osierdziowy, infekcje dróg moczowych, zwiększenie głuchoty, zapalenie dnawe, kamica żółciowa, kolka żółciowa i jaskra.

Po terapii występowały pojedyncze przypadki: przejściowych zmian skórnych, neuropatii nerwu łokciowego, bólu, przemijającego częstoskurczu i niedokrwiennego bólu w klatce piersiowej, symptomatycznego przekrwienia płuc, zwłóknienia płuc, pogorszenia obturacyjnej choroby płuc, uporczywego bólu głowy i parastezji.

Leczenie przerywano z powodu: możliwości uzyskania kontroli innymi lekami hipotensyjnymi lub dializami, niezgodności leczenia, zgonu, a także występowania działań niepożądanych (nadmiernego owłosienia u kobiet, wysięku osierdziowego, zastoinowej choroby serca, pulsujących bólów głowy, wysypki i nawracającego komorowego zaburzenia rytmu, nawracającego obrzęku, posocznicy, łagodnego nadciśnienia płuc).

Nie zanotowano zgonów związanych z leczeniem minoksydylem, chociaż 1 przypadek rozważano jako z nim związany (3 dni po podaniu minoksydylu, kiedy ciśnienie krwi spadło do 155/100 mm Hg, rozwinęła się ostra niewydolność lewej komory serca i pacjent zmarł na odoskrzelowe zapalenie płuc, Mackay 1981).

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono 9 badań, w których stosowano terapię minoksydylem, po której zastosowaniu obserwowano: zwiększenie masy ciała (100%), nadmierne owłosienie (18,2-87,5%), obrzęk obwodowy (55,6%), obrzęk stawu skokowego (41,2%), zaburzenia centralnego układu nerwowego (37,5%, w tym bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia snu), zmiany w EKG (33,3%), zaburzenia seksualne (31,25%), osłabienie i skurcze mięśni (25%), ginekomastię (11,8%), zaburzenia osierdzia (3,2% u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek i 9,6% u dializowanych pacjentów, które w większości przypadków związane były z innymi powikłaniami np. toczniem rumieniowatym). Po podaniu minoksydylu raportowano także przypadki: hirsutyzmu, retencji sodu, tachykardii z powodu odruchowego pobudzenia układu współczulnego, dławicy piersiowej, obrzęków płucnych, uderzeń gorąca, kołatania serca, zatkanego nosa, nudności, tkliwości piersi i reakcji skórnych oraz pojedyncze: wzrostu wierzchołkowego tętna, hiperglikemii i obrzęku twarzy. Zauważono także zaburzenia elektrolitów. Terapię minoksydylem przerywano z powodu działań niepożądanych (ciężka retencja sodu prowadząca do niewydolności serca, posturalne nadciśnienie, hirsutyzm, zmęczenie) lub rozpoczęcia hemodializ lub transplantacji nerek.

Według ChPL Loniten do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: tachykardia, zapalenie osierdzia, nadmierne owłosienie, zmiany w kolorze włosów, zmiany w EKG, a do częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – retencja płynów, wysięk osierdziowy, tamponada serca.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że w ramach importu docelowego wnioskowanego produktu leczniczego łączna kwota zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Loniten we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym wyniosła: 982 PLN w 2012 r. i 712 PLN w 2013 r. (I kwartał) oraz we wskazaniu: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA – 2 637 PLN w 2012 r. i 528 PLN w 2013 r. (I kwartał).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, w których zalecano stosowanie minoksydylu w leczeniu opornego nadciśnienie tętniczego (brytyjska, południowo afrykańska, malezyjska) oraz w leczeniu opornego nadciśnienie tętniczego u pacjentów z PChN (3 amerykańskie), w tym dializowanych (europejska). W wytycznych amerykańskich podkreślono, że minoksydyl stosuje się w terapii

skojarzonej z β -blokerem i diuretykiem pętlowym oraz zwrócono uwagę na jego działania niepożądane (amerykańskie, malezyjska).

Odnaleziono także 1 francuską rekomendację zalecającą finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lonoten (minoksydyl) u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym po niepowodzeniu leczenia, co najmniej dwóch leków hipotensyjnych, w tym diuretyka (refundacja 65%).

Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych i refundacyjnych dotyczących stosowania minoksydylu w schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu nefropatii IgA.

Z odnalezionych informacji wynika, że produkt leczniczy Loniten/Lonoten (minoksydyl) finansowany jest ze środków publicznych we Francji, Australii i Nowej Zelandii, natomiast nie jest refundowany w Wielkiej Brytanii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-9/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Loniten (Minoxidilum), tabletki a 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA; przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku 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 89/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Loniten (minoksydyl) tabletki a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Loniten (minoksydyl) tabletki a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-431-16/2013. Loniten (minoksydyl) tabletki a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego