



**Rekomendacja nr 86 /2013
z dnia 22 lipca 2013 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
leczniczego Tauredon (aurotiojabłczan sodu), ampułki á 20 mg/ml,
we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Tauredon (aurotiojabłczan sodu), ampułki á 20 mg/ml, we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację wnioskowanego produktu leczniczego. Aurotiojabłczan sodu stosowany jest jako konwencjonalny lek modyfikujący przebieg choroby w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów. Skuteczność leku nie budzi wątpliwości, istnieje również populacja pacjentów, mogących odnieść korzyść z zastosowania aurotiojabłczanu np. w braku możliwości leczenia metotreksatem, leflunomidem i sulfasalazyną.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Tauredon (aurotiojabłczan sodu) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Produkt może 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, potwierdzonego 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

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec przewlekły postępujący) to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o autoimmunologicznym podłożu, która charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. RZS prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Częstość występowania reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni.



Przyczyny choroby są nieznane. Przypuszcza się, że istotne są czynniki infekcyjne, genetyczne i immunologiczne, a do rozwoju choroby dochodzi w wyniku pobudzenia limfocytów T ego- lub endogennym antygenem u osób, wykazujących predyspozycje genetyczne. Zgodnie z ostatnimi sugestiami, rozwój RZS wiąże się również z aktywnością limfocytów Th17, które silnie pobudzają makrofagi do wydzielania cytokin prozapalnych – m.in. kluczowych TNF-alfa, IL-1, IL-6. Dochodzi przy tym do zmniejszenia uwalniania cytokin przeciwzapalnych. TNF-alfa jest odpowiedzialny przede wszystkim za uwalnianie metaloproteinaz niszczących kości i chrząstki, zwiększanie przenikania do miejsc zmienionych chorobowo innych czynników prozapalnych, uwrażliwianie włókien bólowych na prostaglandyny, w wyniku czego dochodzi do wyzwolenia bólu. IL-1 oraz IL-6 są odpowiedzialne za reakcje ostrej fazy, ich wydzielanie pobudzane jest dodatkowo przez TNF-alfa. O związek z rozwojem RZS podejrzewa się także limfocyty B, produkujące cytokiny prozapalne. Terapie, które eliminują limfocyty B są często skuteczne w leczeniu RZS, co przemawia na korzyść teorii ich udziału w procesie chorobowym.

Do pierwszych objawów RZS należą ból i obrzęk symetrycznych małych stawów, zazwyczaj rąk i stóp, następnie proces chorobowy może zajmować duże stawy. Istotnym objawem jest sztywność poranna, spowodowana gromadzeniem się płynu w tkankach podczas snu. Stawy są bolesne w czasie ucisku, obrzęknięte i nieznacznie ocieplone bez zaczerwienienia. Objawom miejscowym towarzyszą ogólne rozbicie i zmęczenie, ból mięśni, stan podgorączkowy, brak łaknienia, chudnięcie. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów, prowadzące z czasem do niepełnosprawności ruchowej o różnym nasileniu. Poza zmianami w obrębie stawów, wpływ na stan chorego mają zmiany zlokalizowane poza stawami, do których należą m in.: guzki reumatoidalne (głównie na przedramionach oraz w miejscach naturalnie narażonych na ucisk), zmiany w obrębie układu krążenia, zmiany w płucach i układzie nerwowym.

RZS to choroba nieuleczalna, postępująca. Niezdolność do pracy traci po 5 latach ok. 50% chorych, a po 10 latach - 100% chorych. W leczeniu dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji i poprawy jakości życia. Leczenie obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz (w wybranych przypadkach) interwencję chirurgiczną. Terapia powinna być zindywidualizowana i uwzględniać stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, choroby towarzyszące, wcześniejsze leczenie oraz możliwości pacjenta i systemu ochrony zdrowia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tauredon, substancja chemiczna aurotiojabłczan sodu, należy do grupy farmakoterapeutycznej Leki przeciwreumatyczne, kod ATC: M01CB . Mechanizm działania nie jest dobrze poznany. Substancja odkłada się w komórkach układu odpornościowego, wątrobie, śledzionie i nerkach i hamuje aktywność enzymów lizosomalnych.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych, alternatywnymi świadczeniami dla ocenianego produktu leczniczego Tauredon (aurotiojabłczan sodu) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów mogą być produkty lecznicze zawierające: metotreksat, leflunomid i sulfasalazynę.

Skuteczność kliniczna

Wyniki dokonanych przeglądów wskazują, że w porównaniu z placebo, aurotiojabłczan sodu przynosi statystycznie znamienne korzyści w leczeniu RZS; zmniejsza liczbę obrzękniętych stawów i ból, ogranicza zakres uszkodzeń stawów i spadek sprawności, poprawia ocenę stanu klinicznego dokonywaną przez lekarza i przez pacjenta oraz zwiększa odsetek remisji.

Bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny bezpośrednio odnoszący się do bezpieczeństwa aurotiojabłczanu sodu w porównaniu z placebo we wnioskowanym wskazaniu. Przegląd opiera się na 4 badaniach pierwotnych. Wskazuje, że przyjmowanie aurotiojabłczanu w porównaniu do placebo związane jest ze statystycznie znamienne wyższym odsetkiem wycofań z badania z powodu zdarzeń

niepożądanych oraz statystycznie znamienne wyższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych dotyczących skóry i śluzówek (w tym występowaniem zespołu Stevensa-Johnsona i Lyella) oraz układu krwiotwórczego (do aplazji szpiku włącznie). W charakterystyce produktu leczniczego zwraca się również uwagę na nieduże ryzyko groźnej dla życia immunosupresji, częste uszkodzenia nerek i możliwe uszkodzenia wątroby oraz możliwość wystąpienia reakcji naczynioruchowych o nasileniu zagrażającym życiu, stąd przy podawaniu leku musi asystować lekarz w gotowości do prowadzenia zabiegów ratunkowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W 2012 roku wydano dziewięć zgód na refundację- łącznie 96 ampułek na kwotę 42 731 PLN netto. Natomiast w I kwartale 2013 roku, sześć zgód na łączną liczbę 94 ampułek - kwota wydanych zgód 32 118 PLN netto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jedenaście aktualnych rekomendacji klinicznych. W ośmiu zbiorach wytycznych, w tym w europejskich (*EULAR 2010*) i opartych na nich wytycznych polskich (*Głuszko 2012*), w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów rekomenduje się lub dopuszcza stosowanie soli złota jako jednego z kilku leków drugiego rzutu w pierwszej linii leczenia (możliwy wybór I linii leczenia w sytuacjach, gdy metotreksat jest niewskazany lub nieskuteczny albo gdy trzeba prowadzić leczenie skojarzone).

W wytycznych amerykańskich nie ma rekomendacji stosowania aurotiojabłczanu; decyzja była podjęta przez panel ekspertów przed przeprowadzeniem analizy przeglądu systematycznego. W wytycznych niemieckich i tureckich usunięto aurotiojabłczan z zestawu leków I linii, uzasadniając to niższym bezpieczeństwem lub słabiej udokumentowaną skutecznością leku w stosunku do konkurencyjnych: sulfasalazyny i leflunomidu.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tauredon (aurotiojabłczan sodu) we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 czerwca 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-26/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tauredon (*Sodium aurothiomalate*), ampułki á 20 mg/ml, we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów, na podstawie art. 31 e ust. 1 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.) i 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 136/2013 z 22 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tauredon (aurotiojabłczan sodu) ampułki á 20 mg/ml we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2013 z 22 lipca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tauredon (aurotiojabłczan sodu) ampułki á 20 mg/ml we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.

2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tauredon (aurotiojabłczan sodu) ampułki á 20 mg/ml we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów (Nr: AOTM - OT-431-21/2013)