



Opinia Rady Przejrzystości
nr 321/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancje czynną: spironolactonum 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 substancje czynną spironolactonum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL: leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia.

Uzasadnienie

Spironolactonum od ok. 50 lat jest znany i stosowany w oparciu o doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży. Lek jest przeciwwskazany w ostrej lub szybko narastającej niewydolności nerek. W przewlekłej niewydolności nerek brak silnych dowodów naukowych wskazujących na jego przewagę nad innymi lekami diuretycznymi, przy znacznej liczbie zdarzeń niepożądanych zwłaszcza z zakresu zaburzeń składu elektrolitów krwi.

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 **spironolactonum** 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 substancje czynne spironolactonum 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. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
1165	Spironolactonum	Spironol, tabl. , 25 mg	38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia
1166		Spironol, tabl. , 25 mg		
1167		Spironol, tabl. , 100 mg		
1168		Verospiron, tabl. , 25 mg		
1169		Verospiron, kaps. twarde, 50 mg		
1170		Verospiron, kaps. twarde, 100 mg		



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

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) jest to stan, w którym na skutek wrodzonych lub nabytych schorzeń układu moczowego dochodzi do nieodwracalnego zmniejszenia liczby czynnych nefronów w stopniu uniemożliwiającym utrzymanie homeostazy ustrojowej.

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN) u dzieci jest znacznie mniejsza niż u ludzi dorosłych. W 12 krajach Europy (bez Polski i Włoch), częstość PChN stadium 5 w wieku 0-19 lat wynosiła 7,1/mpd w latach 1980-1984, oraz 9,9/mpd w latach 1985-2000. Chorobowość (liczba przypadków w danej populacji) wynosiła 22,9/mpd w 1980 roku i wzrosła do 62,1/mpd w roku 2000. W populacji dziecięcej zapadalność pozostaje stabilna w ostatnich 15. latach, rośnie natomiast chorobowość, dzięki poprawie przeżywalności dializowanych dzieci najmłodszych.

Śmiertelność wśród dzieci z PChN pozostaje wysoka i jest około 30 razy wyższa niż śmiertelność oczekiwana w danym wieku, ale znacząco zmniejsza się w ciągu ostatnich 25 lat, szczególnie w grupie dzieci najmłodszych.

Celem leczenia przewlekłej niewydolności nerek są: zwolnienie postępu PChN, kardioprotekcja, utrzymanie jak najlepszego stanu odżywienia i prawidłowego wzrastania, wyrównanie zaburzeń metabolicznych, przygotowanie do leczenia nerkozastępczego.

Całkowite wyleczenie przewlekłej choroby nerek nie jest możliwe, gdyż utrata nefronów jest nieodwracalna, a proces włóknienia nerek zwykle nadal postępuje. U wielu osób możliwe jest jednak istotne spowolnienie postępu choroby, zwłaszcza wykrytej bardzo wcześnie. Najważniejsze jest usunięcie przyczyny uszkodzenia nerek, prawidłowe leczenie nadciśnienia oraz zmniejszenie białkomoczu, co najlepiej można uzyskać stosując tzw. leki nefroprotektyjne. Ma to zmniejszyć hiperfiltrację i białkomocz, a więc zwolnić postęp PChN. Lekami, które wpływają na obniżenie ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego, są leki blokujące układ RAA. Są to inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA) i blokery receptora AT-1 (AT1B, sartany). Wprowadzenie leczenia nefroprotektyjnego ma spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego, zmniejszenie nasilenia białkomoczu i w konsekwencji spowolnienie postępu PChN.

U dzieci, u których nadciśnienie jest związane z retencją płynów, korzystne jest dodanie diuretyków. Przy włączaniu leków tiazydowych u chorych z PChN należy brać pod uwagę, że efektywność tych leków jest mniejsza przy GFR <60 ml/min/1,73 m², a poniżej GFR 30 ml/min/1,73 m² leki te nie działają. Należy wtedy włączyć diuretyki pętlowe, najczęściej furosemid w dawce 1-3 mg/kg/dobę

Zespół Alporta jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, w której obserwuje się defekty w obrębie błon podstawnych kłębuszków nerkowych, postępujące uszkodzenie nerek i zmiany pozanerkowe w obrębie narządu słuchu i wzroku.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Spironolakton należy do leków moczopędnych, oszczędzających potas. Jest antagonistą aldosteronu. Tego typu substancje są konkurencyjnymi antagonistami działania mineralo-kortykoidosteroidów, spośród których aldosteron jest najsilniejszym i naturalnie występującym hormonem. Spironolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalika nerkowego. Spironolakton powoduje zwiększenie ilości wydalanego sodu i wody z zachowaniem potasu. Dzięki temu mechanizmowi działania spironolakton działa zarówno jako lek moczopędny, jak i lek obniżający ciśnienie.

Wskazania zarejestrowane obejmują m.in.: leczenie hiperaldosteronizmu pierwotnego; leczenie obrzęków spowodowanych hipernatremią u pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia, u których inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane; leczenie obrzęków lub przesiąków u pacjentów z marskością wątroby, leczenie obrzęków u pacjentów z zespołem nerczycowym, gdy leczenie przyczynowe w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi i ograniczeniem spożycia soli jest nieskuteczne; nadciśnienie tętnicze samoistne u pacjentów, u których inne leki przeciw nadciśnieniu

są nieskuteczne lub przeciwwskazane; leczenie odwadniające u pacjentów z niedoborem potasu, gdy inne leki są nieskuteczne lub przeciwwskazane; zapobieganie wystąpienia hipokaliemii u pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy, gdy inne leki zapobiegające hipokalcemii są nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Lek może być stosowany u dzieci, początkowa dawka dobową wynosi zwykle od 2 do 3 mg na kilogram masy ciała dziecka.

Lek jest przeciwwskazany w ostrej, ciężkiej lub szybko nasilającej się niewydolności nerek.

Produkty lecznicze zawierające spironolakton znajdują się na wykazach leków refundowanych, w całym zakresie wskazań zarejestrowanych oraz w ocenianym wskazaniu pozarejestrowanym, z 30% odpłatnością pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego u dzieci przeciwozbrętkowo stosuje się diuretyki pętlowe – furosemid.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania spironolaktonu w leczeniu objawowym niewydolności nerek u dzieci.

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych, badań klinicznych, opisów przypadków jak również rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia objawowego niewydolności nerek u dzieci.

Mając powyższe na uwadze, wnioskowanie o ocenie efektywności klinicznej zastosowania spironolaktonu w leczeniu objawowym niewydolności nerek u dzieci nie jest możliwe. Również ekspert kliniczny podkreśla brak istniejących badań.

Lek jest stosowany w populacji pediatrycznej od ponad 50 lat. Praktyka kliniczna oparta jest przede wszystkim na doświadczeniach i dostępnej literaturze. Lek jest wymieniony w wykazie leków pediatrycznych WHO (wykaz leków podstawowych, lista uzupełniająca) w wielu wskazaniach, w tym w Zespole Nerczycowym. Niemniej jednak, zalecenia nie odnoszą się do stosowania w ocenianym wskazaniu. Co więcej, przegląd systematyczny WHO, Tavakkoli 2011, oceniający szerokie spectrum zastosowania spironolaktonu u dzieci, wskazuje, iż lek jest przeciwwskazany u pacjentów z ostrą, ciężką lub szybko nasilającą się niewydolnością nerek. Jako najbliższe terapeutycznie przytoczono wnioski dotyczące leczenia pacjentów z Zespołem Alporta. Dostępne są również badania odnoszące się m.in. do stosowania terapii u pacjentów z zespołem nerczycowym, jednakże jest to wskazanie zarejestrowane.

W niewielkim badaniu (5 dzieci) dotyczącym pediatrycznych pacjentów z Zespołem Alporta, udowodniono statystycznie istotne zmniejszenie białkomoczu oraz obniżenie ciśnienia krwi, nie zaobserwowano również działań niepożądanych.

Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii w pozostałych wskazaniach.

Według danych z systemu informacji o działaniach niepożądanych FDA zbieranych od 2004 do 2012 roku najczęściej odnotowywano działania niepożądane związane z nieprawidłowościami w badaniach elektrolitów, zaburzenia rytmu serca oraz zaburzenia nerkowe.

Wieloletnia praktyka sprawia, że lek jest dobrze poznany. Ponieważ spironolakton jest nieselektywnym antagonistą receptora aldosteronu, hormonalne objawy niepożądane, takie jak ginekomastia, są stosunkowo częste. Działania niepożądane spironolaktonu związane z jego antagonistycznym działaniem wobec receptorów testosteronu, powodują poza ginekomastią również mastalgię, impotencję i zaburzenia miesiączkowania. Efekty spironolaktonu to również: retencja potasu, podrażnienia przewodu pokarmowego, wysypka, kwasica hiperchloremiczna, anoreksja, agranulocytoza, hiponatremia. Lek jest przeciwwskazany przy niewydolności nerek i powinien być stosowany bardzo ostrożnie.

Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do oceny FDA oraz informacji z raportu Tavakkoli 2011.

Jeden z ekspertów wskazuje na konieczność ostrożnego stosowania spironolaktonu w nefrologii dziecięcej, z uwagi na działania niepożądane. W opinii podkreślono również, iż preparaty zawierające spironolakton w nefrologii dziecięcej stosowane są rzadko, najczęściej jako wspomagający lek odwadniający w zespole nerczycowym, który u dzieci zwykle ma podłoże idiopatycznego zespołu nerczycowego (glomerulonephritis minimalis). Choroba ta rzadko przebiega z niewydolnością nerek. Ponadto, stosowanie spironolaktonu w obrętkach w zespole nerczycowym jest zgodne z CHPL.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie międzynarodowych wskaźników chorobowości (brak informacji dla Polski), można bardzo ostrożnie oszacować, iż w Polsce PChN może występować o ok. 474 pacjentów pediatrycznych. Z uwagi na brak właściwych danych epidemiologicznych, liczba ta obarczona jest ryzykiem błędu.

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ 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. można stwierdzić, że średnio koszt za DDD spironolaktonu wynosi dla płatnika 0,37 PLN.

Przy założeniu liczby pacjentów równej 474, roczne koszty płatnika publicznego związane z finansowaniem spironolaktonu w analizowanym wskazaniu off-label mogą wynieść ok. 64,3 tys. PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych, które wymieniałyby w zaleceniach spironolakton w objawowym leczeniu niewydolności nerek u dzieci.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych spironolaktonu w objawowym leczeniu niewydolności nerek u dzieci.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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-BP-434-6(4)/2013 Spironolacton: leczenie objawowe niewydolności nerek - u dzieci do 18 roku życia, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.