



Opinia Rady Przejrzystości
nr 322/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną: spironolactonum w zakresie
wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania
odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL: u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, a także z pozawałową dysfunkcją skurczową.

Uzasadnienie

Skuteczność spironolactonum jest potwierdzona silnymi dowodami naukowymi i wieloletnim doświadczeniem klinicznym. Spironolactonum obniża znacząco liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejsza śmiertelność całkowitą. Korzyści te przeważają nad zjawiskami niepożądanymi w postaci hiperkaliemii, bólu w klatce piersiowej i ginekomastii.

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	Przewlekła niewydolność serca; Pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory
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

Niewydolność serca (ang. heart failure, HF) zgodnie z definicją wytycznych ESC 2012 jest zespołem klinicznym będącym wynikiem nieprawidłowości budowy lub czynności serca, która powoduje niezdolność serca do dostarczania tlenu w ilości pokrywającej zapotrzebowanie metaboliczne tkanek pomimo prawidłowych ciśnień napętniania.

Wytyczne ESC definiują HF jako zespół, w którym u chorego występują typowe objawy podmiotowe (np. duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie) oraz przedmiotowe (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi oraz przemieszczenie uderzenia koniuszkowego) wynikające z nieprawidłowości budowy i czynności serca.

Podstawą rozpoznania HF jest zidentyfikowanie leżącej u jej podłoża choroby serca. Zazwyczaj jest to choroba mięśnia sercowego powodująca skurczową dysfunkcję komór. Jednak HF mogą powodować również zaburzenia funkcji rozkurczowej komór, choroby zastawek, osierdzia, wsierdzia, zaburzenia rytmu i przewodzenia (może również występować więcej niż jedna nieprawidłowość).

Dysfunkcja lewej komory serca jest istotnym następstwem choroby wieńcowej. Może być wynikiem ostrego niedokrwienia, przewlekłego zamrożenia lub zawału serca. Wiąże się to z ograniczeniem przepływu krwi, mniejszym zużyciem tlenu, a w konsekwencji — ze zmianami strukturalnymi prowadzącymi do niewydolności serca.

Świeży zawał mięśnia sercowego uruchamia zjawisko pozawałowej przebudowy lewej komory serca (remodeling), która stanowi odpowiedź tkanki na uszkodzenie i próbę przystosowania się do funkcjonowania w zmienionych warunkach. Progresa niewydolności serca u chorych po zawale uzależniona jest od nasilenia miażdżycy tętnic wieńcowych, skuteczności i zakresu rewaskularyzacji dokonanej w ostrej fazie zawału i progresji miażdżycy w okresie późniejszym. Dane epidemiologiczne sugerują, iż uszkodzenie serca w czasie kolejnych ostrych epizodów wieńcowych w większym stopniu przyczynia się do pogłębiania niewydolności serca i do śmierci niż przebudowa serca bez zauważalnych epizodów wieńcowych.

Częstość występowania niewydolności serca w populacji europejskiej ocenia się na 0,4-2% (6,5-10 mln osób), w Polsce choruje na nią około 1 miliona osób. Na podstawie badań epidemiologicznych wynika, iż zapadalność i chorobowość związana z HF rośnie wraz z wiekiem. Na ich podstawie szacuje się, iż najwyższa chorobowość dotyczy pacjentów po 70 roku życia. Największą zapadalność obserwuje się u mężczyzn i postępuje ona wraz z wiekiem. Wzrost związanej z wiekiem zapadalności na tę chorobę u kobiet rozpoczyna się o około 5–10 lat później niż u mężczyzn.

Dane szacunkowe wg Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych definiują populację chorych z pozawałową niewydolnością serca z wysokim ryzykiem zgonu sercowego (osoby z niską frakcją wyrzutową lewej komory i cechami skurczowej dysfunkcji niewydolności serca) w Polsce na ok. 20-25 tys. osób rocznie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Spirolakton 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. Spirolakton działa pierwotnie przez konkurencyjne łączenie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej pętli kanalik nerkowego. Spirolakton 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 przesięzków 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 pozarejestracyjnym, z 30% odpłatnością pacjenta.

Alternatywne technologie medyczne

Z uwagi na dołączanie leku do standardowo stosowanej terapii (ACE, ARB, beta bloker) jedynym nierefundowanym komparatorem jest eplerenon, negatywnie oceniony przez AOTM w 2008 r. Powodem negatywnej rekomendacji było wnioskowanie o przewadze spironolaktonu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania spironolaktonu w wskazaniach: przewlekła niewydolność serca oraz pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.

Spironolakton stosowany jest w praktyce klinicznej od ponad 50 lat. Odnalezione dowody kliniczne wskazują na skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa w ocenianych wskazaniach.

Wpływ spironolaktonu na zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z ciężką niewydolnością serca oceniano w badaniu RALES 1999. Wdrożenie spironolaktonu w dawce przeciętnej 26 mg/dobę spowodowało 30% redukcję śmiertelności całkowitej i 35% redukcję liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Podawanie spironolaktonu w ciężkiej niewydolności serca jest rekomendowane przez komitety ekspertów zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Europie. Pomimo stosunkowo niewielkiej dawki spironolaktonu u 1% badanych obserwowano znaczną hiperpotasemię (stężenie potasu w surowicy krwi powyżej 6 mmol/l), a część chorych mężczyzn skarżyła się na ból piersi i ginekomastię.

W badaniu Aldo-DHF z 2013 przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania blokady receptora aldosteronu w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Głównym celem badania było określenie, czy spironolakton jest skuteczniejszy od placebo w poprawie funkcji rozkurczowej i poprawia maksymalną wydolność wysiłkową u chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Wyniki badania wskazują, iż zastosowanie leku istotnie poprawia funkcję rozkurczową lewej komory serca ocenianą echokardiograficznie z zastosowaniem tkankowej echokardiografii dopplerowskiej – uzyskano znaczący spadek wartości fali E/e'. Nie poprawiła się istotnie wydolność fizyczna chorych mierzona za pomocą wartości pułapu tlenowego (VO₂). Antagonista aldosteronu zredukował przerost lewej komory serca i zmniejszył poziom NT-proBNP. Redukcji uległy również wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi. Zastosowana dawka leku cechowała się dobrą skutecznością leczenia, przy braku istotnych działań niepożądanych.

Metaanaliza 14 randomizowanych badań klinicznych (Phelan 2012), której celem była ocena skuteczności dodania antagonistów aldosteronu (AA) do standardowej terapii w poprawie frakcji wyrzutowej (EF), wskazanie, czy efekt ten zależy od wartości początkowej klasyfikacji NYHA, oraz wpływ AA na zmianę w klasie NYHA, wykazała średnią poprawę EF o 3,2% po dodaniu AA do standardowej terapii (wynik był niezależny od wyjściowej funkcji w klasie NYHA). Poprawa EF związana była z dodatkową poprawą wydolności we wszystkich badaniach, które odnotowały NYHA jako punkt końcowy.

Randomizowane badania pacjentów przeprowadzone dla selektywnego inhibitora aldosteronu (eplerenonu): EPHESUS (pacjenci z pozawałową dysfunkcją lewej komory i niewydolnością serca lub cukrzycą) oraz EMPHASIS–HF (pacjenci z niewydolnością serca w II klasie NYHA) wykazały, że dodanie AA do standardowej terapii przekładało się na istotną redukcję śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dostępne dowody naukowe dotyczące leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca wskazują na konieczność stosowania antagonistów receptora mineralokortykoidowego (np. spironolaktonu), u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (w klasie II-IV wg NYHA) i EF \leq 35% mimo leczenia za pomocą inhibitora ACE (lub ARB przy nietolerancji inhibitora ACE) i beta-adrenolityku w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka przedwczesnego zgonu.

U pacjentów po zawale serca z upośledzoną funkcją skurczową lewej komory w celu zmniejszenia ryzyka zgonu oraz późniejszych hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu.

Wyniki dużego badania TOPCAT (3445 pacjentów, 6-letnia obserwacja) wskazują, że u pacjentów z niewydolnością serca (II-III klasa NYHA) i zachowaną frakcją wyrzutową (\geq 45%), spironolakton dodany do standardowego leczenia jest porównywalny do placebo w odniesieniu do punktów końcowych takich jak śmiertelność, hospitalizacje, zatrzymanie akcji serca.

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. Profil bezpieczeństwa zaprezentowany w ChPL jest zbliżony do FDA. Dodatkowo uciążliwym działaniem niepożądanym stosowania spironolaktonu może być wystąpienie ginekomastii u mężczyzn (10% w badaniu RALES) oraz możliwość wystąpienia hiperkaliemii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z opinią konsultanta krajowego ds. kardiologii, populację pacjentów kwalifikującą się do leczenia spironolaktonem można ocenić na 150-200 tys. rocznie. Szacunkowe roczne koszty finansowania spironolaktonu w omawianych wskazaniach to z perspektywy NFZ 1,35-1,8 mln zł rocznie. Przyjmując maksymalne założenie, że lek otrzymywałoby 800 tys. chorych, roczne wydatki NFZ wyniosłyby ok. 7,2 mln zł. Lek jest stosowany i refundowany w omawianych wskazaniach.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne kluczowych instytucji europejskich i międzynarodowych, m.in. European Society of Cardiology (ESC) 2012, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010 i 2013, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACCF/AHA) 2013, National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand 2011 wskazują, iż terapia antagonistami aldosteronu jest standardem do stosowana u chorych z niewydolnością serca NYHA II-IV z LVEF \leq 35% oraz u chorych po zawale z LVEF \leq 40% i nie ma wątpliwości co do jej skuteczności i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

Z uwagi na wieloletnią obecność na rynku oraz różne wskazania rejestracyjne w poszczególnych krajach europejskich wnioskowanie o refundacji jest utrudnione. Niemniej jednak obecność leku w kluczowych rekomendacjach klinicznych pozwala założyć, że lek jest refundowany w większości krajów. Odnalezione dane brytyjskiego NHS jednoznacznie wskazują na miejsce leku w systemie.

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-434-7/2013 Spironolacton: przewlekła niewydolność serca; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory, listopad 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.