



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 2/2022 z dnia 10 stycznia 2022 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Uzasadnienie

W dniu 11 lutego 2019 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 32/2019) co do kontynuacji refundacji leków zawierających substancję czynną azathioprinum w ocenianym wskazaniu. Jak podkreślono, azathioprinum w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami wchodzi w skład schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.

Wyniki badań, choć niskiej jakości, wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania preparatów zawierających azathioprinum w skojarzeniu z innymi lekami. Stosowanie azathioprinum w powyższych wskazaniach w schematach wielolekowych jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi. Jest to lek niedrogi i stosowany w praktyce klinicznej od wielu lat.

Niniejsza opinia stanowi aktualizację poprzednich opracowań pod kątem nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa wskazanej technologii medycznej i dotyczy m.in. wskazań:

- 1) Choroby reumatyczne – toczeń rumieniowaty układowy należy podkreślić, że istnieje niedobór badań klinicznych ww. chorobach. Mnogość objawów NPSLE, ich rzadkość i zmienny przebieg utrudniają rekrutację jednorodnej populacji badanej. Brakuje dokładnych testów diagnostycznych i wystandaryzowanych miar pozwalających na łatwe udokumentowanie wyników, a po trzecie, wysoka zachorowalność i śmiertelność związana*



z NPSLE rodzi problemy etyczne przy randomizacji pacjentów do poszczególnych metod leczenia lub do określonego protokołu badania. Tylko dwa odnalezione badania, to randomizowane badania kontrolowane. Jedno to badanie pilotażowe. Cztery badania, w których analizowano różne terapie w leczeniu NPSLE, opisywały wyniki oddzielnie dla pacjentów, którzy otrzymywali azatioprynę. W jednym z badań analizowano pacjentów z neuropatią obwodową związaną z toczniem, z których 16 otrzymywało azatioprynę, a 19 cyklofosfamid. Zaobserwowano podobny odsetek remisji u osób otrzymujących azatioprynę (93,8%) jak u osób otrzymujących dożylnie cyklofosfamid (94,4%, $p = 1$). W innym badaniu analizowano chorych z różnymi manifestacjami NPSLE, z których 10 otrzymywało azatioprynę. Wszyscy z wyjątkiem jednego odpowiedzieli na leczenie. W badaniu dotyczącym zapalenia rdzenia kręgowego wzięło udział 3 pacjentów otrzymujących azatioprynę wraz z kortykosteroidami; u wszystkich uzyskano częściową odpowiedź na leczenie.

- 2) Choroby mięśni i tkanki łącznej – miastenia, zapalenie skórno-mięśniowe. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, zwłaszcza eksperymentalnych, w celu określenia korelacji pomiędzy AZA a rakiem wtórnym. Z obserwacji klinicznych wynika, że krótkotrwałe stosowanie AZA może nie wywoływać raka. Konieczności długotrwałego, a nawet dożywotniego stosowania AZA i obserwacji wymaga edukacja pacjentów, gdyż ryzyko może być związane z krótkotrwałym stosowaniem AZA, ponieważ trudno jest zdefiniować ryzyko krótko- i długoterminowe. Istnieje więc pewne prawdopodobieństwo błędu systematycznego. Konieczne są dalsze badania eksperymentalne w celu lepszego określenia bezpiecznej dawki i czasu trwania terapii AZA. Dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że u chorych na MG leczonych AZA może wystąpić niewielki wzrost zachorowań na nowotwory wtórne. Ponieważ wynik ten nie był istotny statystycznie, stosowanie azatiopryny jako immunoterapii podtrzymującej jest bezpieczne dla klinicystów. Jednak ze względu na działania niepożądane AZA należy regularnie monitorować jej działania niepożądane i powikłania nowotworowe, a w razie potrzeby dostosować dawkę lub zmienić lek na inny lek immunosupresyjny
- 3) Choroby jelit – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego azatiopryna wykazuje skuteczność w osiągnięciu remisji lub poprawy klinicznej (Chande 2016), utrzymaniu remisji choroby (Timmer 2016), odpowiedzi na leczenie (Luan 2016), ograniczeniu dawek glikokortykosteroidów (Chande 2016). Charakteryzuje się także niższym wskaźnikiem nawrotów choroby, zarówno wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jak i choroby Leśniowskiego-Crohna (Chen 2017). Nie wykazano natomiast różnicy w skuteczności azatiopryny

w zakresie redukcji liczby hospitalizacji względem placebo, a względem leczenia biologicznego wykazano jej mniejszą skuteczność (Mao 2017). Azatiopryna wydaje się także być mniej skuteczna od leczenia biologicznego w zakresie zapobiegania endoskopowym nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna (Feng 2017) oraz w zakresie remisji wolnej od GKS (Chande 2016). Dodatkowo, wyniki metaanalizy, w której porównywano stosowanie azatiopryny w monoterapii do zaprzestania jej stosowania wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu choroby na korzyść stosowania azatiopryny w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (Boyapati 2018). W badaniach, w których oceniano profil bezpieczeństwa azatiopryny, wykazano, iż stosowanie AZA u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wiąże się z większym ryzykiem występowania działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania w porównaniu do PLC (Shah 2016). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nieprawidłowe wyniki badania krwi, leukopenia, zapalenie trzustki, infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) wymagające leczenia i/lub hospitalizacji i/lub zaprzestania leczenia oraz ogólnoustrojowa toksyczność (gorączka, wysypka skórna, bóle stawów, astenia, bóle mięśni, biegunka, nudności, bóle brzucha) (Luan 2016, Boyapati 2018).

- 4) Choroby wątroby – pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Nie ma obecnie możliwości wykazania, że jakakolwiek interwencja jest korzystna w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych, aczkolwiek odsetek zgonów był niższy w grupie leczonej AZA w porównaniu do grupy nieleczonej. W odnalezionych badaniach w grupie osób w podeszłym wieku (powyżej 60 r.ż.) z automimmunologicznym zapaleniu wątroby standardowa terapia steroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z AZA, spowodowała remisję u 119 spośród 151 pacjentów. W badaniach Granito i in. oraz Al-Chalabi i in. odsetek remisji wynosił odpowiednio 90% i 95%. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji u osób starszych było podobne do obserwowanego w innych grupach wiekowych. W innych badaniach (Czaja i in., Zhang i in.) niepowodzenie leczenia występowało rzadziej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi. Natomiast w badaniu Zachou i in. leczenie steroidem w skojarzeniu z MMF pozwoliło uzyskać większy odsetek całkowitych odpowiedzi niż standardowe leczenie steroidem w skojarzeniu z AZA, niezależnie od wieku. Należy również zwrócić uwagę na wyniki badań dotyczące częstości nawrotów choroby podczas zmniejszania dawki steroidów lub wkrótce po ich odstawieniu. W badaniu Al-Chalabi i in. częstość nawrotów była większa u młodszych pacjentów niż u starszych (70% vs 42%, $P = 0,002$). Podobną tendencję zaobserwowano w badaniach Granito i in. oraz Schramm i in. choć nie osiągnęła ona istotności statystycznej.

Natomiast w badaniu Czai i in. nie zaobserwowano różnicy w częstości nawrotów między starszymi i młodszymi pacjentami.

- 5) Choroby tarczycy – choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy typu Hashimoto. OGC plus azatiopryna (AZA) (5,77, 95% CI 1,17 do 28,47) wykazały istotnie lepszą poprawę stanu pacjenta niż brak leczenia. Jeżeli chodzi o ocenę bezpieczeństwa, to OGC plus AZA były znamienne gorzej tolerowane niż brak leczenia.*
- 6) Choroby skóry – bielactwo, pęcherzyca; W przypadku wpływu adiuwantów oszczędzających steroidy na remisję choroby w Badaniu Lee 2020 stwierdzono, że rytuksymab zajmuje najwyższą pozycję (SUCRA 0,99, surface under the cumulative ranking) pod względem remisji choroby wśród siedmiu adiuwantów oszczędzających steroidy. Konwencjonalne leki immunosupresyjne, w tym AZA, miały podobne wartości SUCRA. AZA miała wyższe prawdopodobieństwo redukcji dawki glikokortykosteroidów w porównaniu do terapii steroidowej (SUCRA 0,8). Należy także na ranking badań dotyczących wycofania adiuwantów oszczędzających steroidy związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, gdzie AZA znalazła się na ostatnim miejscu. Wynikało to z faktu, że miała największe prawdopodobieństwo doprowadzenia do wycofania związanego z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego.*

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu. Podobnie jak w poprzedniej ocenie, podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań RCT dotyczących stosowania azathioprinum.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: BP.4221.2.2022 (Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-8/2016 oraz OT.4321.4.2019) „Azathioprinum (AZA) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz Cyclophosphamidum (CYCL) we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne”. Data ukończenia: 7 lutego 2022 r.