



Opinia Rady Przejrzystości
nr 9/2024 z dnia 5 lutego 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
tacrolimusum we wskazaniu pozarejestracyjnym

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną tacrolimusum we wskazaniu pozarejestracyjnym: zespół Henoch-Schoenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia.

Uzasadnienie

Plamica Schönleina-Henocha (według aktualnej nomenklatury określana jako zapalenie naczyń związane z IgA) to choroba, w której dochodzi do zapalenia małych naczyń krwionośnych: tętniczek i żyłek. Polega to na gromadzeniu się w ich ścianach komórek układu odpornościowego, co może prowadzić do martwicy i powodować krwawienie. Zapalenie małych naczyń najczęściej dotyczy skóry, przewodu pokarmowego, stawów i nerek, a rzadziej jąder. Jednym z najpoważniejszych powikłań IgAV jest uszkodzenie nerek. Zajęcie nerek w przebiegu choroby u dzieci dotyczy od 20 do 54% przypadków, a u pacjentów dorosłych – od 50 do 80%. Schyłkowa niewydolność nerek może wystąpić nawet u jednej trzeciej pacjentów.

Choroba nie ma leczenia przyczynowego. U większości pacjentów stosuje się leczenie objawowe, którego rodzaj i intensywność zależy od zajęcia narządów i natężenia objawów. W przypadku choroby nerek przebiegającej z utratą białka z moczem intensywność leczenia zależy od nasilenia białkomoczu. Zazwyczaj stosuje się ACE-inhibitory, leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny lub glikokortykosteroidy. W przypadku ciężkiego zajęcia nerek, które wymaga wykonania biopsji nerki, podaje się leki immunosupresyjne. Leczenie zawsze dostosowuje się indywidualnie do stanu pacjenta.

Tacrolimus jest zarejestrowany do stosowania w stanie po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku. Wskazania pozarejestracyjne objęte refundacją to z kolei: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; miastenia; idiopatyczny zespół nerczycowy lub toczniowe zapalenie nerek (w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę).

W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono przegląd systematyczny badań RCT Hahn 2023, do którego włączono jedno badanie RCT Zhang 2021 dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii takrolimusem z cyklofosfamidem (podawanych przez 6 mies.) u dzieci z zapaleniem naczyń spowodowanym IgA. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść takrolimusu w przypadku liczby pacjentów bez krwiomoczu. Odnotowano także większą liczbę pacjentów bez białkomoczu oraz niższy średni poziom białka w dobowej próbce moczu, ale bez IS. W grupie pacjentów stosujących takrolimus wykazano natomiast IS mniejsze ryzyko wystąpienia infekcji układu oddechowego i innych poważnych zdarzeń niepożądanych – nadciśnienia, cukrzycy, nadciśnienia ocznego, zaburzeń lipidowych.

Odnaleziono ponadto 3 badania obserwacyjne: Chen 2020, Zhang 2020, Zhang 2018 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii takrolimusem u dzieci z zapaleniem naczyń spowodowanym IgA. Jedynie w badaniu Chen 2020 wskazano, że włączano do niego pacjentów z opornością na leczenie konwencjonalne. Autorzy tego badania podkreślili, że terapię takrolimusem można uznać za wartościową opcję leczenia pacjentów z IgAV wykazujących oporność na wcześniejszą terapię, ze względu na jego szybkie działanie, skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa.

Większość odnalezionych wytycznych (KDIGO 2021, Kelly 2022, Abu-Zaid 2021, SHARE 2019) nie wymienia terapii takrolimusem jako opcji leczenia IgAV. Standardem postępowania w pierwszej linii leczenia IgAV jest terapia kortykosteroidami. Rekomendowane jest również skojarzenie leków modyfikujących przebieg choroby i kortykosteroidów, a także leczenie immunosupresyjne. Takrolimus jest natomiast rekomendowany przez brytyjskie wytyczne UK Kidney Association 2022 jako opcja leczenia IgAV u dzieci i związanych z nim powikłań narządowych, w przypadku histologicznie potwierdzonego zapalenia nerek.

W opinii eksperta klinicznego takrolimus może stanowić dodatkową opcję leczenia w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza u chorych z ciężkim i opornym białkomoczem.

Konsultant krajowy w dziedzinie nefrologii wskazał, że liczba leczonych nie powinna przekroczyć 100 osób, a ekspert kliniczny, który przedstawił swoją opinię, oszacował liczebność tej populacji na około 150 pacjentów dorosłych i 15 dzieci. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczny koszt leczenia jednego pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie w zależności od przyjętego dawkowania: w przypadku dzieci ok. 4,12 – 12,35 tys. zł, w przypadku dorosłych ok. 9,93 – 19,87 tys. zł.

Główne argumenty decyzji

O objęcie refundacją ocenianego wskazania off-label wystąpił konsultant krajowy w dziedzinie nefrologii, powołując się na opublikowane dane potwierdzające skuteczność proponowanego leczenia. W ocenie Rady Przejrzystości w świetle ograniczonych dowodów, opinii konsultanta krajowego i eksperta klinicznego oraz najnowszych wytycznych brytyjskich stosowanie leków zawierających tacrolimus u chorych z zespołem Henoch-Schoenleina może dawać korzyść i stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), 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 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.2.2024 „Takrolimus we wskazaniu: zespół Henocha-Schöenleina (zapalenie naczyń spowodowane IgA, IgA-vasculitis) w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia”; data ukończenia: 01.02.2024 r.