



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 89/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Loniten (minoksydyl) tabletki á 2,5 mg, 5 mg, 10 mg  
we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek  
w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek  
z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym

*Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Loniten (minoksydyl) tabletki á 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym.*

**Uzasadnienie**

*Nie jest to jedyna interwencja w tym wskazaniu, ponadto ma ona liczne i groźne działania niepożądane – np. tamponada serca. Interwencję tę odrzuca w pełni Konsultant Krajowy.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2013 r. dotyczy zbadania na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Loniten (minoksydyl) tabletki á 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym. Wskazany produkt leczniczy jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 Prawo farmaceutyczne.

**Problem zdrowotny**

Przewlekła choroba nerek (PChN) to uszkodzenie nerek utrzymujące się  $\geq 3$  miesiące i/lub GFR (przesączanie kłębuszkowe)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przez  $\geq 3$  miesiące z lub bez uszkodzenia nerek. Choroba ta obejmuje 5 stadiów, w tym stadia 2-5 dotyczą przewlekłej niewydolności nerek (PNN), a stadium 5 nazywa się schyłkową niewydolnością nerek (mocznica, SNN). Zachorowalność na PChN to ok. 150/mln/rok, a chorobowość na PNN w Polsce określa się na ok. 2,95 mln, w tym na SNN – 0,058 mln.

Oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze to sytuacja, w której mimo stosowania w odpowiednich dawkach i we właściwym skojarzeniu co najmniej 3 leków hipotensyjnych, w tym diuretyku, nie udaje się obniżyć ciśnienia tętniczego do wartości docelowych, czyli  $\leq 140/90$  mm Hg. Nadciśnienie występuje u  $> 90\%$  chorych na PChN w stadium 4 lub 5 przed rozpoczęciem dializoterapii i u ok. 50-60% chorych leczonych dializami. Lekooporne nadciśnienie tętnicze dotyka 5-13% chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Nefropatia IgA (choroba Bergera) to odmiana mezangialnego rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek (KZN) charakteryzującego się rozlanymi depozytami immunoglobuliny A (IgA). Zapadalność na tę chorobę wynosi ok. 25/mln/rok.



W PChN leczenie obejmuje postępowanie: przyczynowe, hamujące postęp choroby, zapobiegające powikłaniom i ich leczenie (np. normalizacja ciśnienia tętniczego), w stosunku do chorób współistniejących, zapobiegające chorobom układu krążenia, przygotowujące do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze. Każdy chory powinien zostać zaszczepiony przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. W SNN chorzy wymagają leczenia nerkozastępczego (dializoterapii lub przeszczepienia nerki), co powoduje cofanie się większości objawów.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym i PChN postępowanie ma na celu ochronę przed dalszą progresją choroby nerek, co wymaga ścisłej kontroli ciśnienia krwi i możliwie największego obniżenia białkomoczu. Leczenie farmakologiczne w opornym nadciśnieniu tętniczym opiera się na maksymalizacji dawki diuretyku pętlowego (u pacjentów z PChN i/lub z objawami retencji sodu i wody) z rozważeniem dołączenia antagonisty aldosteronu (np. spironolakton, eplerenon).

Leczenie nefropatii IgA zależy od nasilenia białkomoczu i wartości GFR. W przypadku zespołu nerczycowego, zaawansowanych zmian histopatologicznych, postępującego spadku GFR pomimo leczenia ACEI i ARB stosuje się terapię metyloprednizolonem i prednizolonem, a następnie metyloprednizolonem z cytostatykiem.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Loniten (minoksydyl), tabletki, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.

Zgodnie z Encyklopedią leków Loniten stosuje się w opornym i trudnym do leczenia innymi preparatami nadciśnieniu tętniczym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną w Wielkiej Brytanii w dniu 31.08.2012 r. Loniten jest wskazany w leczeniu ciężkiego nadciśnienia.

Lek ten nie powinien być stosowany w monoterapii we wstępnej terapii. Jest on lekiem obwodowo rozszerzającym naczynia i powinien być podawany w skojarzeniu z diuretykiem w celu kontrolowania retencji soli i wody oraz z  $\beta$ -adrenolitykiem lub odpowiednim substytutem do kontroli refleksu tachykardii.

Według serwisu Drugs.com Loniten, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, jest wskazany jedynie w leczeniu nadciśnienia objawowego lub związanego z powikłaniami narządowymi, które nie zostało opanowane przez maksymalne dawki diuretyku i dwóch innych leków hipotensyjnych. Aktualnie nie jest zalecany do stosowania w łagodniejszych stopniach nadciśnienia z powodu nieokreślonego stosunku korzyści-ryzyka.

Na stronie FDA odnaleziono informację, że Loniten (minoksydyl) w tabletkach w dawce 2,5 mg i 10 mg (100 sztuk) znajduje się na liście zatwierdzonych produktów leczniczych z oceną terapeutycznej równoważności (Orange Book, marzec 2013 r.). Lek ten stosowany był przez pacjentów z nadciśnieniem, w tym ciężkim oraz w przewlekłą niewydolnością nerek, w tym w ostatnim stadium (stan na 28.05.2013 r.).

Produkt leczniczy Loniten był dopuszczony do obrotu w Polsce w latach 1987-1997 (w dawce 2,5 mg) i 1987-2004 (w dawkach 5 mg i 10 mg). Zgodnie z informacjami z URPL i od firmy Pfizer aktualnie lek nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski. Może być on jednak finansowany w ramach importu docelowego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W oparciu o opinię ekspercką alternatywnymi terapiami stosowanymi w ocenianych wskazaniach są: leczenie nerkozastępcze, leki hipotensyjne (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego, antagoniści wapnia, diuretyki, beta-adrenolityki, leki działające ośrodkowo) i modyfikacje stylu życia (dieta bezsolna, redukcja nadwagi). W polskich wytycznych klinicznych dla minoksydylu w lekoopornym nadciśnieniu tętniczym z PChN wymienia się diuretyk pętlowy z rozważeniem antagonisty aldosteronu.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo**

Do przeglądu systematycznego włączono 10 obserwacyjnych jednoramiennych badań dotyczących leczenia skojarzonego minoksydylu z  $\beta$ -adrenolitykiem i w większości przypadków z diuretykiem pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą niewydolnością nerek, w tym także ze schyłkową niewydolnością nerek. We wszystkich badaniach terapia minoksydylem powodowała obniżenie ciśnienia krwi u wszystkich chorych, w tym w 4 badaniach wykazano jego znamieny statystycznie spadek w porównaniu do wartości początkowych. W 2 badaniach nie raportowano hipotonii ortostatycznej ani znamienych zmian tętna. Funkcjonowanie nerek (w tym klirens kreatyniny, poziom kreatyniny) pozostawało stabilne (3 badania) i/lub ulegało poprawie (7 badań). Poprawa w funkcjonowaniu nerek pozwoliła na przerwanie dializ u 11,1-37,5% pacjentów (3 badania) lub ich odłożenie w czasie u 9,1% chorych (1 badanie), a także zakończenie terapii u 33,3% osób (2 badania), w tym uniknięcie nefrektomii. Raportowano również wzrost poziomu kreatyniny u 33,3-100% pacjentów (3 badania) oraz rozwój choroby wymagający dializ u 22,2-41,7% chorych (2 badania) lub zakończony zgonem u 22,2% osób (1 badanie – pacjenci mieli także postępującą chorobę serca). W pojedynczych badaniach obserwowano częściową oporność po roku leczenia minoksydylem, niepowodzenie terapii czy niezgodność leczenia (ang. *non-compliance*).

Dodatkowo uwzględniono 9 obserwacyjnych badań bez grupy kontrolnej dotyczących pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym z niewydolnością nerek (podwyższony poziom kreatyniny  $> 1,5$  mg/dl u 21,8-85,4%), którym podawano minoksydyl z  $\beta$ -adrenolitykiem i diuretykiem. W 7 z nich opisano, że kontrolę ciśnienia krwi osiągnięto u 70-100% chorych.

Nie odnaleziono żadnego badania odnośnie stosowania minoksydylu u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w przebiegu nefropatii IgA.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 17 badań obejmujących pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością nerek (poziom kreatyniny  $> 1,5$  mg/dl), u których stosowano terapię minoksydylem i  $\beta$ -adrenolitykiem z/bez leku moczopędnego. W badaniach tych obserwowano następujące działania niepożądane: obrzęk (100%), nadmierne owłosienie (22,2-100%), hirsutyzm (6,7-100%), przejściowe zmiany w EKG (25%), nudności (22,2%), przyrost masy ciała (20,7-65%), przemijający wysięk osierdziowy (4,6-66,7%), retencja płynów (50% bez diuretyka), retencja sodu (19%), obrzęk okołoooczny (15,8%) tachykardia (9%), ginekomastia (4,6%), zawał serca (7,3%, zdarzenia w historii choroby), udar mózgu (1,4-4,9%), epizody ostrej niewydolności komory serca (2,3%), a także przemijające bóle głowy, zaostrzenie toczenia układowego, duszności, zmęczenie, zaburzenia miesiączkowania, depresja reaktywna, zespół Raynauda, zastoinowa niewydolność serca, impotencja. U 13,8% pacjentów podejrzewano nadciśnienie płucne.

Rzadko występowała: senność i ortostatyczna hipotonia, dławica piersiowa oraz inne komplikacje związane z nadciśnieniem, tj.: zakrzepica mózgową, ostry obrzęk płucny związany z atakiem kolki żółciowej i śmiertelny krwotok mózgowy oraz niezwiązane z nadciśnieniem: przemijający wysięk osierdziowy, infekcje dróg moczowych, zwiększenie głuchoty, zapalenie dnawe, kamica żółciowa, kolka żółciowa i jaskra.

Po niniejszej terapii występowały pojedyncze przypadki: przejściowych zmian skórnych, neuropatii nerwu łokciowego, bólu, przemijającego częstoskurczu i niedokrwiennego bólu w klatce piersiowej, symptomatycznego przekrwienia płuc, zwłóknienia płuc, pogorszenia obturacyjnej choroby płuc, uporczywego bólu głowy i parastezji.

Leczenie przerywano z powodu: możliwości uzyskania kontroli innymi lekami hipotensyjnymi lub dializami, niezgodności leczenia, zgonu, a także występowania działań niepożądanych (nadmiernego owłosienia u kobiet, wysięku osierdziowego, zastoinowej choroby serca, pulsujących bólów głowy, wysypki i nawracających komorowych zaburzeń rytmu, nawracającego obrzęku, posocznicy, łagodnego nadciśnienia płuc).

Nie zanotowano zgonów związanych z leczeniem minoksydylem, chociaż 1 przypadek rozważano jako z nim związany (3 dni po podaniu minoksydylu, kiedy ciśnienie krwi spadło do 155/100 mm Hg, rozwinęła się ostra niewydolność lewej komory serca i pacjent zmarł na odoskrzelowe zapalenie płuc, Mackay 1981).

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono 9 badań, w których po zastosowaniu terapii minoksydylem obserwowano: zwiększenie masy ciała (100%), nadmierne owłosienie (18,2-87,5%), obrzęk obwodowy (55,6%), obrzęk stawu skokowego (41,2%), zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (37,5%, w tym bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia snu), zmiany w EKG (33,3%), zaburzenia seksualne (31,25%), osłabienie i skurcze mięśni (25%), ginekomastię (11,8%), zaburzenia osierdza (3,2% u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek i 9,6% u dializowanych pacjentów, które w większości przypadków związane były z innymi powikłaniami np. toczniem rumieniowatym). Po podaniu minoksydylu raportowano także przypadki: hirsutyizmu, retencji sodu, tachykardii z powodu odruchowego pobudzenia układu współczulnego, dławicy piersiowej, obrzęków płucnych, uderzeń gorąca, kołatania serca, zatkanego nosa, nudności, tkliwości piersi i reakcji skórnych oraz pojedyncze: wzrostu wierzchołkowego tętna, hiperglikemii i obrzęku twarzy. Zauważono także zaburzenia elektrolitów. Terapię minoksydylem przerywano z powodu działań niepożądanych (ciężka retencja sodu prowadząca do niewydolności serca, posturalne nadciśnienie, hirsutyizm, zmęczenie) lub rozpoczęcia hemodializ lub transplantacji nerek.

Wg ChPL Loniten do najczęstszych działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą: tachykardia, zapalenie osierdza, nadmierne owłosienie, zmiany koloru włosów, zmiany w EKG, a do częstszych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) – retencja płynów, wysięk osierdziowy, tamponada serca.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono danych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, w których zalecano stosowanie minoksydylu w leczeniu opornego nadciśnienie tętniczego (brytyjska, południowoafrykańska, malezyjska) oraz w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego u pacjentów z PChN (3 amerykańskie), w tym dializowanych (europejska). W wytycznych amerykańskich podkreślono, że minoksydyl stosuje się w terapii skojarzonej z  $\beta$ -adrenolitykiem i diuretykiem pętlowym oraz zwrócono uwagę na jego działania niepożądane (amerykańska, malezyjska).

Odnaleziono także 1 francuską rekomendację zalecającą finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Loniten (minoksydyl) u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma lekami hipotensyjnymi, w tym diuretykiem (refundacja 65%).

Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych i refundacyjnych dotyczących stosowania minoksydylu w schyłkowej niewydolności nerek w przebiegu nefropatii IgA.

#### Status i warunki finansowania w Polsce i innych krajach

W Polsce łączna kwota zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Loniten we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym wyniosła: 982 PLN w 2012 r. i 712 PLN w 2013 r. (I kwartał) oraz we wskazaniu: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA – 2 637 PLN w 2012 r. i 528 PLN w 2013 r. (I kwartał).

Z odnalezionych informacji wynika, że produkt leczniczy Loniten/Lonoten (minoksydyl) finansowany jest ze środków publicznych we Francji, Australii i Nowej Zelandii, natomiast nie jest refundowany w Wielkiej Brytanii.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[REDACTED]

[REDACTED]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-431-16/2013 ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, „Loniten (minoksydyl) tabletki á 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym” Warszawa, czerwiec 2013 r.