



Opinia Rady Przejrzystości

nr 342/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: captoprilum, enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Słabej jakości badania kliniczne i/lub wieloletnia praktyka kliniczna potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym i/lub niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia. Jednocześnie Rada podkreśla, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktów leczniczych zawierających inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

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 **captoprilum i enalaprilum** 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 substancję czynną captoprilum i enalaprilum, 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	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
229	Captoprilum	Captopril Polfarmex, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990495238	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne oraz niewydolność serca - u dzieci do 18 roku życia
230		Captopril Polfarmex, tabl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990495337		
231		Captopril Polfarmex, tabl., 12,5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990830817		
431	Enalaprilum	Enarenal, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990014934	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne i nadciśnienie tętnicze - u dzieci do 18 roku życia
432		Enarenal, tabl., 5 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990014958		
433		Enarenal, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990015030		
434		Enarenal, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990015054		
435		Enarenal, tabl., 20 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990020829		
436		Enarenal, tabl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990020836		
437		Mapryl, tabl., 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990374137		
438		Mapryl, tabl., 20 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990374243		
439		Mapryl, tabl., 5 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990422364		
440		Mapryl, tabl., 20 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990422371		
441		Mapryl, tabl., 10 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990422388		
442		Mapryl, tabl., 10 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990440535		

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 choroba nerek to stan, w którym spełnione jest przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:

1. Czynnościowe lub strukturalne uszkodzenie nerek utrzymujące się dłużej niż 3 miesiące, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, objawiające się:
 - nieprawidłowościami morfologicznymi lub
 - nieprawidłowościami w składzie krwi lub moczu bądź też nieprawidłowymi wynikami badań obrazowych
2. GFR <60 ml/min/1,73 m² trwające przez powyżej 3 miesiące, z uszkodzeniem nerek albo bez uszkodzenia nerek.

Nadciśnienie tętnicze (choroba nadciśnieniowa) – przewlekła choroba układu krążenia, która charakteryzuje się stale lub okresowo podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi zarówno skurczowym (górnym), jak i rozkurczowym (dolnym). Leczenie renoprotekcyjne polega na podawaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów obniżających ciśnienie tętnicze i nasilenie białkomoczu. Niewydolność serca (niewydolność krążenia, Insufficiencia cordis (circulatoriae) jest to zespół objawów spowodowanych uszkodzeniem mięśnia sercowego. O niewydolności mówimy gdy pojemność minutowa serca i ciśnienie tętnicze nie wystarczają do pokrycia aktualnych potrzeb metabolicznych ustroju.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Enalaprilum

Enzym konwertujący angiotensynę (ACE) jest dipeptydazą peptydylu katalizującą przekształcanie angiotensyny I do substancji wywołującej skurcz naczyń krwionośnych-angiotensyny II. Po wchłonięciu, enalapryl jest hydrolizowany do enalaprylatu, który hamuje ACE. W wyniku hamowania ACE następuje zmniejszenie angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reniny w osoczu (w następstwie zahamowania ujemnego sprzężenia zwrotnego uwalniania reniny), a w konsekwencji do zmniejszonego wydzielania aldosteronu. ACE jest identyczny z kinazą II. W ten sposób enalapryl może także hamować rozkład bradykininy-peptydu silnie rozszerzającego naczynia krwionośne.

Captoprilum

Działanie tych leków polega na hamowaniu aktywności enzymu odpowiedzialnego za powstawanie angiotensyny II (enzym ten to konwertaza angiotensyny, często oznaczana skrótem ACE, który pochodzi od angielskiej nazwy Angiotensin Converting Enzyme). Zahamowanie aktywności tego enzymu powoduje ograniczenie przekształcania (konwersji) nieaktywnej angiotensyny I do aktywnej angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją powodującą skurcz naczyń krwionośnych oraz stymulującą uwalnianie aldosteronu czego skutkiem jest wzrost ciśnienia tętniczego.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia captoprilum i enalaprilum we wnioskowanych wskazaniach. W toku prac analitycznych otrzymano jedną odpowiedź od ekspertów, w której nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność captoprilum i enalaprilum w następujących wskazaniach: nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia oraz enalaprilum w leczeniu niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia oceniano w bardzo małej liczbie badań klinicznych. Ze względu na małą liczbę badań dotyczących obu leków w leczeniu niewydolności serca u dzieci < 18 roku życia i niską jakość odnalezionych badań można stwierdzić jedynie, że captopril i enalapril przyczyniają się do obniżenia ciśnienia krwi w badanej populacji, captopril jest lekiem najprawdopodobniej ograniczającym wielkość mikroalbuminurii u dzieci z cukrzycą insulinozależną, enalapril wpływa korzystnie na przebudowę lewej komory u dzieci z dysfunkcją lewej komory spowodowaną leczeniem antracyklinami. Enalapril nie miał wpływu na wskaźniki funkcji lewej komory u dzieci z sercem jednokomorowym. Stosowanie obu leków jest obarczone ryzykiem działań niepożądanych, brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania poniżej 6 roku życia oraz u chorych z istotnie obniżoną GFR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym oraz niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy wpływu na budżet.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, spośród których 4 opracowane przez American Family Physician, European Society of Hypertension, Hellenic Society of Hypertension, National High Blood Pressure Education Program dotyczyły problemu leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci. Pozostałe rekomendacje opracowane American Heart Association, Canadian Cardiovascular Society i International Society for Heart and Lung Transplantation dotyczyły niewydolności serca u osób do 18 roku życia. Wszystkie spośród włączonych do analizy rekomendacji klinicznych były pozytywne. Captoprilum i Enalaprilum należą do leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, które

rekomendowane są w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek i niewydolności serca u dzieci do 18 roku życia. W rekomendacjach National High Blood Pressure Education Program podkreślono, że bezpieczeństwo i skuteczność inhibitorów enzymu konwertującego nie zostały jednoznacznie potwierdzone u dzieci poniżej 6 roku życia oraz u dzieci z GFR 30 ml/min/1.73m².

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

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-DS-434-6/2013, Raport w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: captoprilum i enalaprilum w nadciśnieniu tętniczym, przewlekłej chorobie nerek, leczeniu renoprotekcyjnym oraz niewydolności serca – u dzieci do 18 roku życia, grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.