



**Rekomendacja nr 68/2013
z dnia 24 czerwca 2013 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, we wskazaniu
wrodzony obrzęk naczynioruchowy**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy. Siła dowodów naukowych dotyczących efektywności leku w przedmiotowym wskazaniu jest niewielka. Nie wykazano również różnicy między stanozolem a danazolem- lekami wykazującymi podobieństwo w strukturze oraz działaniu i, zgodnie z opiniami kilku towarzystw naukowych, mogącymi znaleźć zastosowanie w drugiej linii profilaktyki często nawracającego wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Stanozolol nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej. Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania leku ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Winstrol (stanozolol) nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dowody rejestracji leku w Europie nie zostały odnalezione. Produkt może być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema – HAE) to choroba uwarunkowana genetycznie, wywoływana brakiem (typ I) lub niedoborem (typ II) inhibitora składowej dopełniacza – C1 esteraazy (INH C1). Schorzenie dziedziczone jest autosomalnie dominująco. Oba typy HAE związane są z mutacjami genu dla C1-INH zlokalizowanego na jedenastym chromosomie.



Typ I- 85% chorych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym- charakteryzuje niskie stężenie C1-INH w osoczu, spowodowane jego upośledzoną produkcją na skutek licznych mutacji w genie.

Typ II, z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem C1-INH w osoczu, ale pozbawionym aktywności biologicznej, występuje u pozostałych 15% chorych z HAE.

Oprócz powyższych wariantów wyodrębnia się także, występujący tylko u kobiet, obrzęk naczynioruchowy zależny od estrogenów, którego patomechanizm powstawania nie jest znany.

Typowym objawem HAE jest zlokalizowany głównie w tkance podskórnej i podśluzówkowej obrzęk, mogący wystąpić w każdej okolicy ciała. Rozwijając się w okolicy krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego; jeżeli zajmuje przewód pokarmowy, konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki różnicowej, ponieważ objawy mogą przypominać „ostry brzuch” – kluczowe znaczenie ma w takim przypadku decyzja o leczeniu chirurgicznym.

Obrzęk naczynioruchowy powstaje w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych; jest najczęściej dobrze odgraniczony i niesymetryczny. Najczęstszą lokalizacją obrzęku są: kończyny, twarz, jama ustna (język, podniebienie miękkie) i genitalia. Obrzęki skórne występują u prawie wszystkich chorych.

Obrzęk skóry i błon śluzowych w HAE ma charakter nawrotowy, występując w ciągu całego życia, często z objawami żołądkowo-jelitowymi. Po każdym nawrocie następują kilkutygodniowe okresy remisji. Mimo że niedobór INH C1 występuje już w momencie narodzin, pierwsze objawy choroby pojawiają się zwykle w 1. lub 2. dekadzie życia. U ok. 5% chorych z niedoborem inhibitora nie występują żadne objawy kliniczne. Podśluzówkowy obrzęk gardła, języka lub krtani występuje przynajmniej raz w życiu u ok. 50% chorych, u części wielokrotnie. Nawet pierwszy epizod obrzęku gardła lub krtani może być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej i zgonu.

Śmiertelne obrzęki krtani stanowią główne zagrożenie związane z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym. Występują przede wszystkim u chorych w pierwszym ataku choroby i w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania schorzenia. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeń oddychania szacowana jest na 15-33%. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wiąże się także ze znacznym obniżeniem jakości życia.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy w populacji ogólnej występuje z częstością 1/10 000 – 50 000 osób.

Opis wnioskowanego świadczenia

Stanozolol należy do farmakoterapeutycznej grupy syntetycznych sterydów anabolicznych. Jego mechanizm działania polega na pobudzeniu syntezy INH C1 w wątrobie, co powoduje zwiększenie jego stężenia w osoczu.

Nie odnaleziono informacji na temat rejestracji leku w Europie, brak jest pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA). W 1962 r. lek zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, w procedurze centralnej zarejestrowano: ikatybant, ekalantyd i konestat alfa, refundowany w Polsce. Komparatorem dla stanozololu może być także danazol – rekomendowany w HAE lek o analogicznej budowie i podobnym kierunku działania, jednak nie posiada on rejestracji w przedmiotowym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania różnych dawek i schematów dawkowania stanozololu oceniano w badaniu Sheffer 1987. Średnia częstość występowania ataków u pacjentów leczonych stanozolem wyniosła 1/10-13 tygodni; częstość występowania ataków u pacjentów przed leczeniem wynosiła 239 ataków na 1045 osobo-tygodni (średnio 1/4,4 tygodnia). Terapię uznano za skuteczną profilaktykę ostrych napadów choroby we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym.

Odnaleziono dwa badania oceniające długoterminową profilaktykę stanozolem lub danazolem. W Agostoni 1980, na 18 osobo-terapii danazolem (n=12) lub stanozolem (n=6), w 15 przypadkach, przez cały okres obserwacji, nie wystąpiły ataki choroby; w dwóch przypadkach ataki wystąpiły tylko w pierwszym miesiącu obserwacji, w jednym przypadku osiągnięto redukcję ataków. W badaniu Cicardi 1991 również nie wykazano różnic w efektywności terapii między powyższymi lekami. Stanozolol został uznany za terapię preferowaną z uwagi na niższy koszt leków.

Bezpieczeństwo stosowania

Wśród zdarzeń niepożądanych stosowania stanozolu (Sheffer 1987) najczęstszymi zarejestrowanymi były: hirsutyzm, dysfunkcje wątroby i zaburzenia miesiączkowania.

Na 6 pacjentów biorących udział w badaniu Agostoni 1980, u jednej osoby wystąpiły działania niepożądane polegające na bolesnym miesiączkowaniu.

Odnaleziono badania oceny bezpieczeństwa długoterminowej terapii stanozolem we wnioskowanym wskazaniu. W badaniu Sloane 2007 stwierdzono, że lek jest bezpieczną i efektywną terapią w długoterminowej profilaktyce HAE. Celem badania była ocena częstości występowania różnych zdarzeń niepożądanych podawania stanozolu pacjentom z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym leczonych przez okres 20 – 40 lat. Działania niepożądane rozwinęły się u 10 spośród 21 pacjentów; obejmowały: hirsutyzm, zwiększenie masy ciała, zaburzenia miesiączkowania i krwawienia po menopauzie, trądzik i zmiany nastroju; u ośmiu pacjentów USG wątroby wykazało nieprawidłowości niezwiązane z leczeniem, pięciu pacjentów miało nieprawidłowy lipidogram, u dwóch stwierdzono podwyższone stężenie trójglicerydów.

W badaniu Cicardi 1991, w którym większość populacji stanowiły kobiety, często raportowanym zdarzeniem niepożądającym leku były zaburzenia miesiączkowania, u jednej pacjentki zaobserwowano zanik sutka.

Badanie Cicardi 1983 wykazało, że przyjmowanie danazolu lub stanozolu (15 do 17 miesięcy) w niskich dawkach nie wpływa znacząco na stan i funkcje wątroby (badanie przy pomocy testów diagnostycznych i biopsji). W związku z ryzykiem wystąpienia uszkodzeń wątroby zaleca się stosowanie terapii stanozolem jedynie u pacjentów, u których ataki choroby występują co najmniej raz w miesiącu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W III kwartale 2012 roku, średnia cena za opakowanie leku Winstrol wynosiła 31,97 PLN (wartość zgód wydanych na refundację: 959 PLN), w I kwartale 2013 roku cena wzrosła do 50,19 PLN (wartość zgód wydanych na refundację: 2710 PLN). Zgodnie z rekomendacjami stosowania leku we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym, jedno opakowanie Winstrolu (40 tabl. po 2 mg) wystarcza, w zależności od dawkowania, na 5- 20 tygodniową terapię jednego pacjenta.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono osiem rekomendacji klinicznych w odniesieniu do leczenia chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (WAO 2012, Bork 2012, HAIWG 2011, Caballero 2011, CHEAN 2010, Bowen 2010, Szema 2009, Muszyńska 2008); we wszystkich pozytywnie oceniono stosowanie stanozolu we wnioskowanym wskazaniu, w profilaktyce długoterminowej i krótkoterminowej przed zabiegami chirurgicznymi, w większości w II linii leczenia. W trzech rekomendacjach zalecono podawanie stanozolu także w leczeniu ataków choroby zastrzegając, że terapia rekomendowana jest jedynie w sytuacji braku dostępności innych leków. W żadnej z rekomendacji nie odniesiono się do podawania stanozolu w populacji dzieci. Stosowanie stanozolu nie jest zalecane u kobiet ciężarnych (zwłaszcza w I i II trymestrze ciąży) ani karmiących.

Nie odnaleziono informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych stanozolu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13 maja 2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-15/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Winstrol (Stanozolol), tabletki á 2 mg we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczynioruchowy, na podstawie art. 31 e ust 1 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.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2013 z 24 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Winstrol (Stanozolol) we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Winstrol (Stanozolol) we wskazaniu wrodzony obrzęk naczynioruchowy
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Winstrol (Stanozolol), tabletki 2 mg we wskazaniu: wrodzony obrzęk naczynioruchowy (Nr: AOTM-RK-431-7/2013)