



Rekomendacja nr 41/2015

z dnia 7 maja 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu lecniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawianiu się obrzęku)

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawianiu się obrzęku).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, ilość oraz jakość dostępnych dowodów naukowych oraz ich wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii nie rekomenduje produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg, jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawianiu się obrzęku) do sprowadzania w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy).

Dostępne publikacje dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania stanozololu we wnioskowanym wskazaniu są rzadkie i pochodzą głównie z lat 80-tych.

Mimo, że długoterminowe stosowanie wnioskowanej technologii mogłoby wydawać się bezpieczne (wyniki pojedynczego badania 21 pacjentów), dowody na celowość takiej profilaktyki wydają się być dyskusyjne.

W aktualnym Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, znajdują się dwa leki objęte refundacją ze środków publicznych i wydawane pacjentom za opłatą ryczałtową we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną), w tym jeden do stosowania także w przedzabiegowym zapobieganiu stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawianiu się obrzęku).

Produkt leczniczy Winstrol (stanozolol), tabletki á 2 mg 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

Opis problemu

Obrzęk naczynioruchowy to obrzęk tkanki podskórnej lub podśluzówkowej powstający w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, najczęściej dobrze odgraniczony, niesymetryczny.

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (hereditary angioedema – HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Wywołuje ją brak (typ I) lub niedobór (typ II) inhibitora składowej dopełniacza – C1 esterazy (INH C1). Schorzenie to dziedziczone jest autosomalnie dominująco. Tradycyjny podział wyróżnia dwa warianty HAE (typ I, typ II), oba związane z mutacjami genu dla C1-INH zlokalizowanego na jedenastym chromosomie.

Typ I występujący u 85% chorych z HAE charakteryzuje się niskim stężeniem C1-INH w osoczu, co jest spowodowane upośledzoną jego produkcją na skutek licznych mutacji w genie.

Typ II, w przebiegu którego stężenie C1-INH w osoczu jest prawidłowe lub zwiększone, ale jest on pozbawiony aktywności biologicznej, występuje u pozostałych 15% chorych z HAE.

Oprócz wyżej wymienionych, w obrębie grupy wrodzonych obrzęków naczynioruchowych opisywany jest jeszcze jeden wariant tej choroby – obrzęk naczynioruchowy zależny od estrogenów, dawniej określany jako typ III. Ten rodzaj obrzęku spotykany jest tylko u kobiet w stanach podwyższonego poziomu estrogenów w osoczu takich jak: ciąża, hormonalna terapia zastępcza, doustna antykoncepcja.

W typach I i II pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, chociaż mogą przez wiele lat nie pojawić się wcale, mimo stwierdzonego w badaniach laboratoryjnych zmniejszonego stężenia i mniejszej aktywności INH C1. Z wiekiem nasilenie objawów oraz ich częstość maleją i mogą one zupełnie ustąpić około 70–80 roku życia

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest to choroba o charakterze nawracającym, w różnych odstępach czasowych u poszczególnych chorych i może być wywoływana przez różne czynniki.

Typowym dla choroby objawem jest obrzęk, zlokalizowany przede wszystkim w tkance podskórnej i podśluzówkowej, który może wystąpić w każdej okolicy ciała. Jeżeli rozwinie się w okolicy krtani lub gardła, może stanowić zagrożenie dla życia chorego i wymaga szybkiej interwencji lekarskiej. Jeżeli zajmuje przewód pokarmowy, konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki różnicowej,

gdyż objawy mogą przypominać „ostry brzuch” – decyzja o leczeniu chirurgicznym ma wówczas kluczowe znaczenie.

Rokowanie

Chociaż w HAE niedobór INH C1 występuje już w momencie narodzin, pierwsze objawy pojawiają się zwykle w 1. lub 2. dekadzie życia. W HAE obrzęk skóry i błon śluzowych ma charakter nawrotowy i występuje w ciągu całego życia, często łącznie z objawami żołądkowo-jelitowymi. Po każdym nawrocie objawów następują kilkutygodniowe okresy remisji. 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, a u części powtarza się wielokrotnie. Nawet pierwszy epizod obrzęku gardła lub krtani może być przyczyną ostrej niewydolności oddechowej i zgonu.

Ponadto, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia z powodu bolesnych obrzęków brzucha, szpecących obrzęków twarzy oraz wyniszczających obrzęków dłoni i stóp.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Śmiertelne obrzęki krtani są głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym, występują one przede wszystkim u chorych w pierwszym ataku choroby oraz w przypadkach nieprawidłowego rozpoznania tego schorzenia. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeń oddychania szacowana jest na 15–33%.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy w populacji ogólnej występuje z częstością 1/10 000–50 000 osobników. Typ I stanowi 80–85% przypadków

Przybliżona liczebność populacji z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących liczebności ludności w Polsce (38 512 000, Rocznik Statystyczny 2012) wynosi około 771–3 852 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w ramach procedury centralnej zarejestrowano: ikatybant, ekalantyd oraz konestat alfa.

W Polsce refundacją ze środków publicznych objęte są jest:

- konestat alfa (Ruconest) we wskazaniu: przerwanie ostrego, zagrażającego życiu ataku dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną.
- ludzki inhibitor C1-esterazy (Berinert), we wskazaniu: przerywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtani lub jamę brzuszną; przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród).

Obydwa leki wydawane są pacjentom z apteki za opłatą ryczałtową.

Komparatorem dla stanozololu może być również danazol – lek o analogicznej strukturze i podobnym kierunku działania, rekomendowany we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym, nie posiada on jednak rejestracji w przedmiotowym wskazaniu (endometrioza, łagodna dysplazja piersi).

Opis wnioskowanego świadczenia

Stanozolol należy do grupy steroidów o działaniu anabolicznym. Stanozolol zalecany jest we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym.

Dawkowanie zależne jest od problemu zdrowotnego. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg/dzień. Zaleca się jednak stosowanie najniższej możliwej dawki, która pozwala na utrzymanie efektu terapeutycznego.

Produkt leczniczy nie posiada rejestracji na terenie Europy. Lek został zarejestrowany na terenie Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej w styczniu 1962, jednak aktualnie jego status oznaczony jest jako „discontinued”. W 2009 roku lek został wycofany z obrotu na terenie Węgier. Na terytorium Australii wymagane jest pozwolenie na import stanozololu.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Przegląd elektronicznych baz publikacji medycznych przeprowadzonego na potrzeby analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii pozwolił na odnalezienie trzech badań obserwacyjnych, w tym jednego z historyczną grupą kontrolną, które zostały włączone do analizy skuteczności oraz dwóch badań dodatkowo włączonych do analizy bezpieczeństwa, na łącznej populacji 158 pacjentów. Badania oceniono, jako badania niskiej jakości.

Do oceny wnioskowanej technologii włączono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowej profilaktyki stanozolem:

- *Agostoni 1980* - badanie obserwacyjne, populacja: 14 pacjentów; czas obserwacji 2–5 miesięcy;
- *Cicardi 1983* - populacja 30 pacjentów, 28 z nich przyjmowało stanozolol, okres interwencji 15 do 17 miesięcy;
- *Sheffer 1987* - badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, populacja: 37 pacjentów w wieku od 9 do 73 lat; badanie ukończyło 20 pacjentów; okres obserwacji 10 lat;
- *Cicardi 1991* - badanie obserwacyjne, populacja: 56 pacjentów w wieku od 3 do 90 r.ż.; czas obserwacji od 1 roku do ponad 10 lat;
- *Sloane 2007* - populacja 21 pacjentów, okres obserwacji 20–40 lat, badanie kwestionariuszowe.

Wyniki

W badaniu *Agostoni 1980*, na 18 osobo-terapii danazolem lub stanozolem, w 15 przypadkach nie wystąpiły ataki choroby przez cały okres obserwacji, w 2 przypadkach ataki wystąpiły tylko w pierwszym miesiącu obserwacji, a w jednym przypadku osiągnięto jedynie redukcję ataków. Badanie wykazało, że tylko 17-alkilowane pochodne androgenów wykazują skuteczność w profilaktyce HAE. Poziom INH C1 esterazy wzrósł po 5 dniach terapii danazolem oraz stanozolem. Badanie nie pozwala na wykazanie wyższej skuteczności któregośkolwiek z leków.

W badaniu *Sheffer 1987*, badano 3 grupy pacjentów otrzymujących stanazolol (w dawce 1 lub 2 mg): codziennie, co drugi dzień oraz dziennie, a przy braku objawów przez przynajmniej dwa miesiące dawkę zmieniano na 4 mg stanozololu podawane co drugi dzień (u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ataków, interwały między dawkami były zwiększane do uzyskania interwału tygodniowego).

W grupie otrzymującej stanozolol codziennie wystąpiły 102 zaostrzenia choroby w ciągu 1298 osobo-tygodni, w grupie otrzymującej lek, co drugi dzień 278 ataków w ciągu 2677 osobo-tygodni, a w grupie wydłużonych interwałów 184 ataki w ciągu 1814 osobo-tygodni. Średnia częstość występowania ataków u pacjentów wyniosła 1/10–13 tygodni. Częstość występowania ataków u pacjentów przed leczeniem wynosiła 239 ataków na 1045 osobo-tygodni, co daje średnio 1/4,4 tygodnia. Terapię stanozolem uznano za skuteczną profilaktykę we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym.

W badaniu *Cicardi 1991* nie wykazało różnic w efektywności terapii między stanozolem i danazolem. Stanozolol został uznany za terapię preferowaną z uwagi na niższy koszt leków.

Bezpieczeństwo

W badaniu *Agostoni 1980* nie wykazano, aby terapia stanozolem powodowała poważne zdarzenia niepożądane.

Wyniki badania *Cicardi 1983* wskazały, że przyjmowanie danazolu lub stanozolu (15 do 17 miesięcy) w niskich dawkach nie wpływa znacząco na stan i funkcje wątroby badane przy pomocy testów diagnostycznych i biopsji.

W badaniu *Sheffer 1987* najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zarejestrowanymi były: dysfunkcje wątroby, hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania.

W badaniu *Cicardi 1991* większość populacji stanowiły kobiety. Nie zaobserwowano objawów wirylizacji u pacjentek leczonych androgenami. Często raportowanym zdarzeniem niepożądanym leku były zaburzenia miesiączkowania, u jednej z pacjentek zaobserwowano zanik sutka. Jedynie duże dawki leku podawane w początkowej fazie terapii prowadziły do zaniku miesiączkowania.

W badaniu *Sloane 2007* stwierdzono, że stanozolol jest bezpieczną i efektywną terapią w długoterminowej profilaktyce wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Stan pacjentów był oceniany podczas badania przedmiotowego, analizy funkcji wątroby, lipidogram, antygenów specyficznych dla prostaty oraz USG wątroby. Otrzymano następujące rezultaty:

- minimalna dawka stanozolu wynosiła 0,5–2,0 mg/d, niemniej jednak większość pacjentów otrzymywała niższą dawkę przy zachowaniu braku objawów choroby;
- działania niepożądane rozwinęły się u 10 spośród 21 pacjentów;
- nie wykazano konieczności przzerwiania/redukcji dawki stanozolu z powodu wystąpienia działań niepożądanych;
- działania niepożądane obejmowały: hirsutyzm, zwiększenie masy ciała, zaburzenia miesiączkowania i krwawienia po menopauzie, trądzik i zmiany nastroju;
- u 8 pacjentów USG wątroby wykazało nieprawidłowości niezwiązane z leczeniem, 5 pacjentów miało nieprawidłowy lipidogram, 2 pacjentów miało podwyższone stężenie trójglicerydów (Sloane 2007).

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii na podstawie przeprowadzonej oceny jest obciążone niepewnością z powodu:

- niewielkiej liczby publikowanych doniesień;
- bardzo niskiej jakości dowodów;
- braku aktualnych doniesień (badania w większości pochodzą z lat 80-tych).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W latach 2012 – 2015 w ramach importu docelowego Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wydał łącznie 45 zgód na sprowadzenie stanazololu dla 23 pacjentów.

W latach 2012 i 2013 sfinansowano odpowiednio 30 opakowań dla 9 pacjentów na łączną kwotę 959,00 zł (2012 r.) oraz w 2013 roku 121 opakowań dla 8 pacjentów na łączną kwotę 2710,00 zł.

W latach 2014-2015 wydawano zgody na sprowadzenie leku bez akceptacji pokrywania kosztów ze środków publicznych – 117 opakowań dla 6 pacjentów.

Średnia cena za opakowanie stanazololu w III kwartale 2012 roku wynosiła 31,97 PLN (959 PLN / 30), w I kwartale 2013 roku cena wzrosła do 22,40 PLN (2710 PLN / 121).

Zgodnie z rekomendacjami stosowania stanazololu we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym jedno opakowanie Winstrolu (40 tabl. po 2 mg) wystarcza na terapię jednego pacjenta przez 5–20 tygodni (zależnie od dawkowania).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Jeśli przyjąć, na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących liczebności ludności w Polsce, że liczebność populacji docelowej z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomych wynosi około 771–3 852 pacjentów, przy uśrednionej cenie stanozololu z I kwartału 2013 roku wynoszącej 22,40 PLN i sposobie stosowania analogicznym z ordynacją z 2013 roku, obciążenia dla budżetu płatnika wyniosą około 17 270,40 – 86 284,80 zł rocznie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia i profilaktyki u chorych z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomych (Caballerro 2014, US HAE AMAB 2013, WAO 2012, Caballerro 2012, Bork 2012, HAIWG 2011, Caballero 2011, WAO 2011, CHEAN 2010, Bowen 2010, Szema 2009, Muszyńska 2008).

Wszystkie rekomendacje pozytywnie oceniały stosowanie stanozololu we wrodzonym obrzęku naczyń ruchomych w profilaktyce długoterminowej oraz w profilaktyce krótkoterminowej przed zabiegami chirurgicznymi, w większości w II linii leczenia. Nie zaleca się stosowania stanozololu u kobiet w ciąży (szczególnie w I i II trymestrze) ani u karmiących.

- Caballerro 2014 - Przegląd systematyczny literatury (Wytyczne dotyczące terapii wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych u kobiet w ciąży) - Atenuowane androgeny (danazol, stanozolol, oksandrolon) nie powinny być stosowane w I trymestrze ciąży z uwagi na możliwość działań niepożądanych na płód. Poza tym atenuowane androgeny zalecane są w długoterminowej profilaktyce choroby. Ponadto preparat świeżo mrożonego osacza – w przypadku braku możliwości podania ludzkiego inhibitora C1-esterazy w przypadku długoterminowej profilaktyki. W leczeniu zalecany jest ludzki inhibitor C1-esterazy pochodzenia plazmowego – w leczeniu ataków choroby oraz w ramach profilaktyki długoterminowej. Nie zaleca się

stosowania preparatu świeżo mrożonego osocza w przypadku leczenia ataków choroby, z uwagi na możliwość pogorszenia stanu pacjenta.

- US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (US HAE AMAB 2013) - Konsensus ekspertów – Profilaktyka obejmuje podawanie ludzkiego inhibitora C1-esterazy lub danazol, stanozolol, oksandrolon, metylotestosteron, kwas epsilon-aminokapronowy, kwas traneksamowy. W leczeniu ataków choroby zaleca się: Ludzki inhibitor C1-esterazy, rekombinowany ludzki inhibitor C1-esterazy, ekalantyd, ikatybant, preparat świeżo mrożonego osocza.
- Cabalero 2012 – Profilaktyka obejmuje ludzki inhibitor C1-esterazy, atenuowane androgeny (danazol, stanozolol, oksandrolon), kwas traneksamowy, preparat świeżo mrożonego osocza. W leczeniu ataków choroby stosuje się: Ludzki inhibitor C1-esterazy, ekalantyd, ikatybant, rekombinowany ludzki inhibitor C1-esterazy.
- World Allergy Organization 2012 rekomenduje leczenie ataków HAE przy pomocy INH C1, ekalantylu, ikatybantu. W przypadku, gdy powyższe leki są niedostępne, stosować należy SDP (solvent/detergent treated plasma) lub preparat świeżo mrożonego osocza. Krótkoterminowa profilaktyka powinna być rozważona przed zabiegami chirurgicznymi.
- Bork 2012 - W profilaktyce krótkoterminowej leczenie polega głównie na podaniu INH C1 lub androgenów. Profilaktyka długoterminowa obejmuje androgeny: danazol, stanozolol, oksandrolon,; antyfibrynolityki oraz osoczowy INH C1. W leczeniu ataków choroby stosuje się osoczowy INH C1, antagonistów receptora B2 bradykininy oraz rekombinowany INH C1.
- Hereditary Angioedema International Working Group 2011 - 17-alfa-alkilowane androgeny mogą być stosowane w profilaktyce długoterminowej u pacjentów powyżej 16 roku życia, w tym u kobiet poza okresem ciąży i laktacji. Retrospektywna analiza dużej ilości opisów przypadków sugeruje, że rekomendowana dawka, z akceptowalnym poziomem działań niepożądanych wynosi ≤ 200 mg/dzień dla danazolu i ≤ 2 mg/dzień dla stanozololu. Osoczowy INH C1 może być rozważany, jako profilaktyczna terapia długoterminowa u wszystkich grup pacjentów. Nie osiągnięto jednogłównego konsensusu w sprawie stosowania leczenia napadów HAE, leczenia profilaktycznego pacjentów z HAE, jako najskuteczniejszego sposobu ograniczenia śmiertelności i zachorowalności pacjentów.
- Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology: w profilaktyce długoterminowej rekomenduje się stosowanie androgenów: danazol (dorośli: indukcja 400–600mg/dzień, dawka podtrzymująca 100mg/48–72h; dzieci 2,5 mg/kg/dzień) stanozolol (indukcja 6–12 mg/dzień; dawka podtrzymująca 2 mg/72h); oksandrolon 0,1 mg/kg/dzień, W profilaktyce krótkoterminowej rekomenduje się podanie androgenów: danazol (dorośli 400–600 mg/24h przez 5–7 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu; dzieci 10 mg/kg/dzień przez 5-7 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu) lub stanozolol (dorośli 4–6 mg/24h przez 5 dni przed zabiegiem i 3 dni po zabiegu). Leczenie ataków choroby obejmuje: podanie osoczowego INH C1, ikatybantu, ekalantylu, preparatu świeżo mrożonego osocza, kwasu traneksamowego.
- World Allergy Organization 2011 - profilaktyka długoterminowa obejmuje podanie atenuowanych androgenów (danazol, stanozolol oraz oksandrolon stanowią „złoty standard” leczenia) lub leków antyfibrynolitycznych. Leczenie ataków choroby obejmuje: podanie osoczowego INH C1 lub ikatybantu lub ekalantylu.
- Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN) 2010 - Stosowanie INH C1 zaleca się, jako leczenie I linii. Natomiast, jako leki II linii rekomendowane są: androgeny, traktowane detergentami osocze lub świeżo mrożone osocze. W przypadku ciężkich, zagrażających życiu obrzęków krtani zaleca się postępowanie chirurgiczne (intubacja lub tracheotomia).
- Bowen 2010 - Międzynarodowy zespół ekspertów – W profilaktyce długoterminowej rekomenduje podawanie androgenów (danazol do 200 mg/dzień lub stanozolol do 2 mg/dzień) w najniższej dawce wywołującej efekt kliniczny. Leczenie ataków choroby obejmuje: podawanie osoczowego INH C1, ikatybantu, ekalantylu, konestatu alfa, preparatu mrożonego osocza.

- Szema 2009 - Rekomendacja dotyczy profilaktyki krótkoterminowej przed zabiegami operacyjnymi i wymienia m. in.: podanie stanozololu 4 mg doustnie 2x dziennie przez 2 tygodnie przed operacją (1C, średnia); INH C1, świeżo mrożonego osocza, rekombinowanego INH C1 w czasie zabiegu.
- Muszyńska 2008 - Profilaktyka długoterminowa jest wskazana do stosowania w sposób ciągły w przypadku częstych (więcej niż raz w miesiącu) lub zagrażających życiu ataków obrzęku. Jeśli u chorego występują i to rzadko jedynie obwodowe, niewielkie obrzęki, nie należy jej wdrażać. W tego rodzaju profilaktyce stosuje się antyfibrynolityki lub androgeny. Leczenie ataków obrzęku: koncentrat C1 INH, świeżo mrożonego osocza. W ostrych atakach konieczne jest także leczenie objawowe, zwłaszcza przeciwbólowe i rozkurczowe.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania stanozololu ze środków publicznych.

Z uwagi na brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) dla produktu leczniczego Winstrol (stanozolol), brak jest oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w krajach UE. Zgodnie z danymi MZ, Winstrol sprowadzany jest do Polski z Hiszpanii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.04.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1570.2015.AŁ), w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Winstrol (Stanozolol), tabletki á 2 mg jako leku stosowanego w profilaktyce długoterminowej wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zapobieganie pojawianiu się obrzęku), 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 66/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanozolol) tabletki 2 mg, we wskazaniu profilaktyka długoterminowa wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Winstrol (stanozolol) tabletki 2 mg, we wskazaniu profilaktyka długoterminowa wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Winstrol (stanozolol) tabletki 2 mg, we wskazaniu: profilaktyka długoterminowa wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Raport Nr: AOTM-RK-431-1/2015.