



Opinia Rady Przejrzystości
nr 360/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.
w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych
zawierających substancję czynną colecalciferolum (witamina D3)
w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną colecalciferolum (witamina D3) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Preparaty witaminy D3 mają udowodnione działanie w zakresie profilaktyki i leczenia jej niedoborów, powodujących krzywicę u dzieci, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, zmniejszenie odporności i wiele innych powikłań u dorosłych. Szczególne znaczenie stosowania tej witaminy polega na zapobieganiu i leczeniu nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

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 substancję czynną **colecalciferolum (vit. D3)** 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 Cholekalcyferol (witamina D3), 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
308	Colecalci ferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ ml, 10 ml, 5909990260218	18.2, Witamina D i jej metabolity -	Przewlekła choroba nerek
309		Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ ml, 10 ml, 5909991047818		



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
310		Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ ml, 10 ml (but.), 5909990178513	colekalciferol i kalcyfediol	

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 (PChN) wg wytycznych KDIGO 2012 to utrzymujące się >3 miesiące nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. Zachorowalność roczna na PChN wynosi ok. 150/mln. W USA PChN występuje u ok. 11 % osób dorosłych, a PNN (przewlekła niewydolność nerek) u ok. 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln.

Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN cechuje się występowaniem jednego lub kilku z następujących zaburzeń: nieprawidłowości metabolizmu wapnia, fosforu, witaminy D i wydzielania PTH, osteodystrofii nerkowej oraz zwapnienia naczyń lub innych tkanek miękkich.

Niedobór witaminy D wynika z malejącej liczby komórek wykazujących aktywność 1α -hydroksylazy, przekształcającej 25-hydroksy witaminę D do aktywnego metabolitu 1,25-dihydroksy witaminy D (kalcitriolu). Początkowo wzrastające stężenia PTH w osoczu stymulują wytwarzanie kalcitriolu, umożliwiając utrzymanie prawidłowych stężeń w osoczu, które są jednak nieproporcjonalnie niskie w porównaniu do podwyższonych stężeń PTH. Progresywne zmniejszanie się czynnego miększu nerek prowadzi do bezwzględnie niedoboru kalcitriolu, który uczestniczy w patogenezie wtórnej nadczynności przytarczyc. Działanie bezpośrednie obejmuje: zniesienie hamującego wpływu kalcitriolu na transkrypcję genu pre-pro-PTH (co nasila sekrecję PTH przez przytarczycę), zmniejszenie zawartości receptorów witaminy D (VDR) w komórkach przytarczyc (co ułatwia proliferację tych komórek), zmniejszenie wrażliwości komórek przytarczyc na stężenia zjonizowanego wapnia hamującego wydzielanie PTH i prawdopodobnie zmniejszenie liczby receptorów wapniowych w komórkach przytarczyc. Działanie pośrednie niedoboru kalcitriolu zachodzi na dwóch drogach: zmniejszenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego (co sprzyja hipokalcemii stymulującej wydzielanie PTH) i rozwoju oporności kości na mobilizujące wapń działanie PTH, co również sprzyja hipokalcemii.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i nadczynność przytarczyc pojawiają się gdy GFR < 45ml/min/1,73 m² i nasilają się w miarę dalszego upośledzenia czynności nerek. Główną nieprawidłowością jest hiperfosfatemia, będąca wynikiem upośledzonego wydalania fosforanów przez nerki oraz zwiększonego ich uwalniania z kości pod wpływem PTH. Hipokalcemia jest następstwem hiperfosfatemii, oporności kości na działanie PTH oraz niedoboru i zaburzonego metabolizmu wit. D. W przypadku stwierdzanego niedoboru wit. D należy je wyrównać zgodnie z zaleceniami dla populacji ogólnej (np. cholekalciferol 1000-2000 IU/dz).

Osteodystrofia nerkowa obejmuje zaburzenia morfologiczne w obrębie kości o różnej patogenezie, które występują u osób z PChN i GFR < 60 ml/min/1,73 m². Obraz kliniczny to: ból kości i stawów, samoistne złamania kości i zerwania ścięgien, osłabienie mięśni, głównie bliższych, zwapnienia tkanek miękkich. Zwapnienia, głównie błony środkowej tętnic, utrudniają przepływ krwi zmniejszając podatność błony naczyniowej ściany naczyniowej. Złogi wapniowe w zastawkach serca są przyczyną ich dysfunkcji.

Kalcyfikacja – odkładanie się związków wapnia w małych naczyniach skóry i tkanki podskórnej, z martwicą niedokrwionych tkanek. Leczenie zachowawcze jest zwykle mało skuteczne, często dochodzi do zakażenia z koniecznością interwencji chirurgicznej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancja czynna: cholekalciferol

Kod ATC: A 11 CC 05

Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi

Najważniejszą funkcją witaminy D jest regulowanie metabolizmu wapnia i fosforanów, wspólnie z kalcytoniną i parathormonem.

Witamina D₃ jest czynnikiem przeciwkrzywicznym. Jest konieczna do prawidłowej czynności przytarczyc. Najważniejszymi narządami i układami, na które oddziałuje są jelito, nerki i układ kostny. Witamina D odgrywa zasadniczą rolę we wchłanianiu wapnia i fosforanów z jelit, transporcie soli mineralnych i procesie wapnienia kości, reguluje także wydalanie wapnia i fosforanów przez nerki. W jelicie witamina D pobudza wchłanianie Ca²⁺ i fosforanów (w komórkach jelita pobudza syntezę białek wiążących Ca²⁺ (CaBP) - białek tych nie stwierdza się w śluzówce jelit osób z niedoborem witaminy D. W nerkach pobudza wchłanianie zwrotne jonów a w kościach mobilizację i odkładanie soli mineralnych. Wszystkie te procesy sprzyjają utrzymaniu prawidłowego stężenia wapnia i fosforanów w osoczu. Stężenie jonów wapniowych oddziałuje na szereg ważnych procesów biochemicznych warunkujących utrzymanie właściwego napięcia mięśni, pobudzenia nerwowego i krzepnięcia krwi. Witamina D bierze udział w syntezie kwasu adenozyntrifosforowego, działa antagonistycznie do kortyzolu, hamującego wchłanianie wapnia.

Witamina D uczestniczy także w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, wpływając na wytwarzanie limfokin. Nie wywołuje zmian w obrazie morfologicznym krwi obwodowej. Niedobór witaminy D w pożywieniu, zaburzenie jej wchłaniania, niedobór wapnia, choroby wątroby oraz stosowanie niektórych leków a także brak ekspozycji na światło słoneczne prowadzi w okresie szybkiego wzrostu dziecka do krzywicy, zaś u dorosłych do osteomalacji.

Stosowanie witaminy D w profilaktyce krzywicy jest niezbędne u większości niemowląt i małych dzieci. Kobiety w okresie menopauzy, u których często występuje osteoporoza w związku ze zmianami hormonalnymi, powinny zwiększyć dzienną dawkę witaminy D.

Witamina D₃ aktywuje czynność fosfatazy alkalicznej. Spadek aktywności fosfatazy alkalicznej w trakcie leczenia krzywicy może być wskaźnikiem prawidłowego stosowania witaminy D. Pokrycie indywidualnie ustalonego zapotrzebowania powinno uwzględniać podaż ze wszystkie źródeł witaminy D.

Należy podkreślić, że biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania, tj. profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D (Devikap), zapobieganie schorzeniom przy stwierdzonym ryzyku niedoboru witaminy D (Juvit D₃, Vigantol), i biorąc pod uwagę fakt, że PChN jest schorzeniem przebiegającym z niedoborami witaminy D, przedmiotowe wskazanie może być finansowane w ramach refundacji we wskazaniach zarejestrowanych. Biorąc pod uwagę fakt, że w ChPL rozpisane jest szczegółowe dawkowanie dla dzieci, również kryterium wiekowe nie jest wskazaniem pozarejestracyjnym.

Alternatywne technologie medyczne

Brak danych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanego w ramach niniejszego opracowania wybierano jedynie przeglądy systematyczne oraz wytyczne kliniczne, które ukazały się po czasie oceny przedmiotowej technologii medycznej w 2012 roku, tj. publikacje, które ukazały się w 2012 i 2013 roku. Wyjątkiem od tego założenia jest Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK) z 2010 roku, które zdecydowano się przytoczyć ze względu na fakt, iż są to ostatnie zalecenia Konsultanta Krajowego dotyczące tego problemu zdrowotnego.

Na podstawie odnalezionych źródeł należy stwierdzić, że wszystkie one rekomendują suplementację preparatami witaminy D w przypadku jej niedoborów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uproszczona prognoza wydatków na cholekalcyferolu od sierpnia 2013 do kwietnia 2014 wskazuje, iż wydatki NFZ na refundację tej substancji czynnej we wszystkich wskazaniach finansowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych

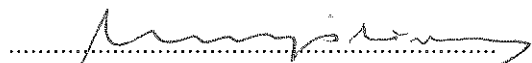
leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. będą wynosiły około 40 tys. zł miesięcznie. Prognoza na lata 2013-2014 wskazuje, że wydatki utrzymają się na poziomie zbliżonym do obecnego. Należy zaznaczyć, że powyższa, uproszczona prognoza stanowi jedynie przybliżenie wielkości wydatków NFZ na refundację ocenianych produktów leczniczych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje opisano w ramach oceny skuteczności klinicznej.

Dodatkowe uwagi Rady

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



Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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-OT-434-37/2013, Cholekalcyferol (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek., grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.