



Opinia Rady Przejrzystości

nr 368/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną desmopresyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rady Przejrzystości uznaje za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych do stosowania doustnego zawierających substancję czynną desmopresyna w chorobie von Willebranda.

Uzasadnienie

W postaci donosowej jest do interwencja skuteczna, sprawdzona zmniejszająca konieczność stosowania drogich produktów krwiopochodnych i powinna być refundowana. Postać doustna nie jest rekomendowana w tym wskazaniu ze względu na niską skuteczność.

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 desmopresyna 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 desmopresyna, 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
323	Desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 mcg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990068494	78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny	Choroba von Willebranda
324	Desmopressinum	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 mcg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990068548		

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

Choroba von Willebranda to najczęstsza wrodzona skaza krwotoczna. Przyczyną tej choroby jest niedobór lub dysfunkcja osoczonego czynnika krzepnięcia krwi, zwanego czynnikiem von Willebranda (von Willebrand Factor – vWF). Pełni on w hemostazie podwójną rolę: uczestniczy w procesie adhezji płytek krwi w miejscu uszkodzenia. Objawy krwotoczne w chorobie von Willebranda zwykle dotyczą błon śluzowych i skóry (skaza ma charakter skórno-śluzówkowy). Należą do nich: krwawienia z nosa, krwotoczne miesiączki, nadmierne krwawienia po ekstrakcjach zębów, podbiegnięcia krwawe oraz krwawienia z dziąseł. W większości przypadków epizody krwotoczne mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie wymagają stosowania koncentratu krwinek czerwonych ani interwencji medycznej. Krwawienia zagrażające życiu (np. do ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego) mogą występować u chorych na typ 3 choroby von Willebranda, u niektórych chorych na typ 2 oraz w rzadkich przypadkach również u osób chorych na typ 1 choroby. Często spotykanym objawem są krwawienia z przewodu pokarmowego spowodowane angiodyspłazją jelitową. Wylewy do stawów występują rzadko, choć mogą się pojawiać u pacjentów z głębokim niedoborem FVIII, głównie u chorych na typ 3 choroby von Willebranda. Nawracające wylewy do stawów mogą się stać przyczyną artropatii, której objawy są takie jak w przypadku hemofilii. Na przebieg kliniczny choroby mogą mieć wpływ choroby współistniejące oraz przyjmowane leki (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą nasilić objawy, a doustne środki antykoncepcyjne zmniejszyć tendencję do krwawień). Jednym z najważniejszych objawów choroby von Willebranda u kobiet są krwotoczne miesiączki. Badania kliniczne wskazują, że chorobę von Willebranda rozpoznaje się u 5–20% kobiet, u których stwierdza się krwotoczne miesiączki

Liczba chorych na chorobę von Willebranda w Polsce zarejestrowanych w rejestrze Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie wynosi 1035, co stanowi około 0,0027% populacji ogólnej (dane z 23.06.2008). Oznacza to, że u 200 000–500 000 osób w populacji polskiej choroba pozostaje nierozpoznana.

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) w osoczu. W zależności od stopnia niedoboru cz. VIII wyróżnia się postać: ciężką (około 50% przypadków) – cz. VIII <1% normy, umiarkowaną – cz. VIII 1-5% normy oraz łagodną – cz. VIII >5% i <50% normy. Hemofilia A dotyczy głównie mężczyzn, kobiety są nosicielkami. Częstość występowania w Polsce wynosi około 7/100 tys. przypadków.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

W Polsce refundowany jest produkt leczniczy MINIRIN Melt zawierający desmopresynę, będącą strukturalnym analogiem naturalnego hormonu wydzielanego przez tylny płat przysadki mózgowej - argininowazopresyny. Zmiany w budowie chemicznej cząsteczki desmopresyny w porównaniu do argininowazopresyny polegają na dezaminacji cysteiny oraz zastąpieniu L-argininy D-argininą. Wynikiem tego jest znaczące wydłużenie działania przeciwdiuretycznego i całkowity brak działania naczynioskurczowego w stosowanych klinicznie dawkach.

Alternatywne technologie medyczne

We wnioskowanym wskazaniu nie są refundowane w Polsce produkty lecznicze inne niż wnioskowane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

DDAVP (desmopresyna, 1-deamino-8-D-argininowazopresyna) jest syntetyczną pochodną hormonu antydiuretycznego – wazopresyny. DDAVP uwalnia vWF zmagazynowany w komórkach śródbłonna poprzez działanie agonistyczne na receptor wazopresynowy V2. Pod wpływem tej substancji dochodzi również do szybkiego wzrostu aktywności FVIII w osoczu. DDAVP zwiększa ponadto uwalnianie tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), który ulega jednak szybkiej inaktywacji przez inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1), w związku z czym nie dochodzi do nasilenia fibrynolizy. Dożylnie podanie DDAVP osobom zdrowym oraz pacjentom chorym na chorobę von

Willebranda lub łagodną hemofilię A powoduje co najmniej 2–5-krotny wzrost aktywności vWF oraz FVIII w osoczu. Odpowiedź na lek jest znacznie mniej wyrażona u dzieci do 2. roku życia. DDAVP podaje się dożylnie w dawce 0,3 µg/kg w 30–100 ml 0,9% roztworu NaCl, we wlewie trwającym 30 minut. Maksymalny wzrost FVIII i vWF obserwuje się 30–90 minut po podaniu leku. W leczeniu mniejszych krwawień skuteczne może okazać się podanie DDAVP drogą donosową w dawce 150 µg przy masie ciała mniejszej niż 50 kg lub 300 µg przy masie ciała większej niż 50 kg, jednak w przypadku zabiegów operacyjnych i poważnych krwawień preferuje się drogę dożylną. DDAVP można również podawać podskórnie (w takich samych dawkach jak dożylnie). W Polsce nie jest aktualnie dostępny donosowy ani podskórny preparat DDAVP w odpowiedniej dawce do leczenia skaz krwotocznych (dostępny na polskim rynku donosowy preparat DDAVP stosowany w leczeniu moczówki prostej zawiera tylko 10 µg DDAVP na dawkę donosową). Doustna postać DDAVP jest nieskuteczna w leczeniu skaz krwotocznych. Skuteczność kliniczna DDAVP zależy w dużej mierze od osiągniętego wzrostu aktywności vWF lub FVIII. Przed rozpoczęciem leczenia DDAVP należy u każdego pacjenta wykonać test odpowiedzi na lek (przy braku aktywnego krwawienia), mierząc vWF:RCo i FVIII:C wyjściowo oraz godzinę po podaniu preparatu. U pacjentów słabo odpowiadających na leczenie należy dodatkowo rozważyć oznaczenie vWF: RCo i FVIII: C 2–4 godziny po podaniu leku, w celu określenia trwałości odpowiedzi (u niektórych chorych klirens vWF jest nasilony). Większość chorych na typ 1 choroby von Willebranda dobrze odpowiada na leczenie DDAVP. U chorych na typ 2 choroby von Willebranda po podaniu DDAVP dochodzi do wzrostu stężenia vWF, jednak pozostaje on nieprawidłowy czynnościowo. Z tego powodu DDAVP jest skuteczna jedynie u niewielkiej części chorych na podtyp 2A i 2M. Monitorując odpowiedź na leczenie, należy opierać się na korekcji vWF:RCo. W przypadku podtypu 2N okres półtrwania uwolnionego FVIII może być znacznie skrócony (nawet do 2 godzin). W przypadku podtypu 2B po podaniu DDAVP uzyskuje się mniejszy wzrost vWF:RCo niż w typie 1, a czas półtrwania vWF jest krótszy. Może również dojść do przejściowej małopłytkowości, co zwykle nie wiąże się jednak z krwawieniami ani tendencją do zakrzepicy. U pacjentów z podtypem 2B można rozważyć stosowanie DDAVP, mając na uwadze ryzyko małopłytkowości. Nie należy stosować DDAVP u chorych na typ 3 choroby von Willebranda, ponieważ prawie nigdy nie udaje się uzyskać istotnego klinicznie wzrostu vWF:RCo ani FVIII:C.

Bezpieczeństwo

Do częstych działań niepożądanych występujących po podaniu DDAVP należą uderzenia gorąca, przejściowe zmiany ciśnienia krwi, ból głowy i dolegliwości gastryczne. Rzadko stają się one przyczyną odstawienia leku. Podawanie leku może skutkować hiponatremią i zatrzymaniem wody w organizmie, dlatego zaleca się ograniczenie podaży płynów, a w niektórych sytuacjach również monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy. Obserwowano przypadki drgawek wywołanych hiponatremią, głównie u małych dzieci. Nie zaleca się stosowania DDAVP u dzieci do 2. roku życia. Opisywano rzadkie przypadki zawału serca u pacjentów z hemofilią A leczonych DDAVP, dlatego należy zachować ostrożność, stosując DDAVP u osób z grupy ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (zwłaszcza w starszym wieku). Ze względu na obserwowane działania niepożądane zwykle unika się stosowania DDAVP podczas zabiegów neurologicznych, okulistycznych oraz na naczyniach wieńcowych. Cięża nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do stosowania DDAVP, ponieważ wpływ tego leku na kurczliwość mięśniówki macicy jest znikomy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Brak danych

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano 10 rekomendacji z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia desmopresyną pacjentów z chorobą von Willebranda wydanych przez: UK Haemophilia Centre 2013, OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man 2013, World Federation of Hemophilia 2012, The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU 2011), Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2009, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów 2008, Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre 2008, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI 2007).

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-BP-430-3/2013, Desmopresyna w chorobie von Willebranda, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.