



Uchwała Rady Przejrzystości nr 204
z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia
stanowiska nr 03/2012 z dnia 13 lutego 2012r.
w zakresie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania
leków Adenuric 80 mg i Adenuric 120 mg (febuksostat)
we wskazaniu: leczenie przewlekłej hiperurykemii w chorobach,
w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych
(w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne
lub w wywiadzie), jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uzupełnia stanowisko nr 3/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie zakwalifikowania/niezasadności zakwalifikowania leków Adenuric 80 mg i Adenuric 120 mg (febuksostat) we wskazaniu: leczenie przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie), poniższym uzasadnieniem.

Uzasadnienie

Wobec braku danych o znacząco wyższej skuteczności febeksostatu w stosunku do allopurinolu, ██████████, uznano za niezasadne finansowanie tego leku ze środków publicznych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie wydania stanowiska Rady Przejrzystości dotyczy wniosków o refundację dwóch produktów leczniczych:

- Adenuric (febuksostat) 80 mg, tabletki powlekane, 28 sztuk;
- Adenuric (febuksostat) 120 mg, tabletki powlekane, 28 sztuk.

Wnioski dotyczą umieszczenia ww. produktów leczniczych w Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na przewlekłą hiperurykemię, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte. Proponowane wskazanie: „Leczenie przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie)”. Poziom odpłatności – ryczałt.

Problem zdrowotny

Za hiperurykemię uważa się stężenie kwasu moczowego w surowicy przekraczające 7 mg/dl (416 pmol/l) u mężczyzn i 6 mg/dl (356 pmol/l) u kobiet. Za stan ten odpowiada zwiększone wytwarzanie kwasu moczowego w ustroju lub jego niewystarczające wydalanie. Obydwie te przyczyny mogą ze sobą współistnieć. Zwiększone wytwarzanie kwasu moczowego może być wywołane przez czynniki wrodzone lub nabyte. Za pierwotną hiperurykemię odpowiedzialne mogą być zaburzenia enzymatyczne uwarunkowane genetycznie, sprzężone z chromosomem X. Najczęściej jest to



zwiększona aktywność syntetazy fosforybozylpirofosforanowej (syntetaza PRPP) lub częściowy niedobór fosforybozylotransferazy hipoksantynowoguaninowej (HG-PRT). U chorych z tymi defektami obserwuje się wczesny początek występowania dny moczanowej i częste współistnienie kamicy nerkowej. Całkowity brak HG-PRT prowadzi do objawów zespołu Lesha-Nyhana (opóźnienie rozwoju umysłowego, objawy spastyczne, płasawica, skłonność do samookaleczeń). Zwiększone wytwarzanie kwasu moczowego może być także spowodowane niedoborem glukozy-6-fosfatazy lub aldolazy fruktozo-1-fosforanu.

Do nabytych czynników, które przyczyniają się do hiperurykემii, należą: zwiększona podaż prekursorów kwasu moczowego w diecie, przyspieszona degradacja kwasu adenozyntrifosforowego (ATP) w przypadkach nadużywania alkoholu, przyjmowanie fruktozy przez chorych z jej nietolerancją, zwiększony rozpad nukleotydów w przebiegu chorób mielo- i limfoproliferacyjnych, niedokrwistości hemolitycznej, czerwienicy prawdziwej, mononukleozy, działanie leków lub radioterapii w leczeniu nowotworów złośliwych, a także związków immunosupresyjnych u biorców przeszczepów.

Hiperurykemia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia objawów dny moczanowej, ryzyko to jest tym większe, im wyższe jest stężenie kwasu moczowego w surowicy. Spośród osób wykazujących to zaburzenie, zachorowanie na dnę następuje u około 15% chorych.

Dna moczanowa jest zespołem objawów spowodowanych reakcją zapalną na obecność kryształów moczanu sodu w płynie stawowym i/lub w tkankach. Najczęstszym umiejscowieniem zmian są stawy. Dnę, zależnie do czynników wywołujących hiperurykemię (prowadzącą do wystąpienia dny moczanowej), dzieli się na pierwotną i wtórną. W jej przebiegu wyróżnia się 4 okresy: bezobjawowej hiperurykემii, napadów dny, międzynapadowe, dny przewlekłej. Zapalenia stawów wywołanych przez kryształy należą do stosunkowo częstych chorób układu ruchu. Ich częstość rośnie z uwagi na proces starzenia się społeczeństwa oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe.

Dna jest najczęstszą chorobą zapalną stawów u mężczyzn powyżej 40 r.ż. U kobiet pojawia się przeważnie w okresie po menopauzie. Rozbieżności w danych epidemiologicznych powodują, iż trudno określić częstość występowania dny. Średnio w ogólnej populacji światowej chorują na nią około 5-28/1000 mężczyzn i 1-6/1000 kobiet.

Leczenie dny polega na zapobieganiu hiperurykემii i jej redukcji, następnie na opanowaniu objawów klinicznych spowodowanych przez kryształy moczanu w poszczególnych układach i narządach. Optymalne leczenie dny powinno obejmować zarówno farmakoterapię, jak i metody nefarmakologiczne. Zalecenia ogólne to: zmniejszenie masy ciała u osób otyłych; dieta ubogopurynowa; unikanie picia alkoholu i palenia tytoniu; hiperurykemia bezobjawowa stanowi wskazanie dla leczenia farmakologicznego allopurynolem. Leczenie farmakologiczne napadu dny polega na podawaniu kolchicyny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ) oraz glikokortykosteroidów (GKS). Z kolei leczenie dny przewlekłej obejmuje zapobieganie napadom (między innymi poprzez unikanie napojów alkoholowych) oraz stosowanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego w osoczu – benzbromaron, allopuryinol. Ważna jest także odpowiednia edukacja chorych dotycząca konieczności obniżenia masy ciała u osób otyłych, właściwej diety, unikania alkoholu, także palenia tytoniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adenuric® (febuksostat), kod ATC: M04AA03 (grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego), jest pochodną 2-aryltiazolu i osiąga swoje działanie terapeutyczne polegające na zmniejszeniu stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi poprzez selektywne hamowanie XO. Febuksostat to silny, niepurynowy selektywny inhibitor XO (NP-SIXO) z wartością hamowania K_i in vitro poniżej jednego nanomola. Wykazano, że febuksostat silnie hamuje zarówno utlenione, jak i zredukowane postacie XO. W stężeniach terapeutycznych febuksostat nie hamuje innych enzymów biorących udział w metabolizmie puryny lub pirymidyny, mianowicie deaminazy guaniny, fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej, fosforybozylotransferazy orotanowej, dekarboksylazy monofosforanu orotydydny lub fosforylasy nukleozydów purynowych.

Zalecana doustna dawka produktu Adenuric® to 80 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku. Jeśli po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi jest > 6 mg/dl (357 μ mol/l), można rozważyć zastosowanie produktu w dawce 120 mg raz na dobę. Działanie produktu

jest na tyle szybkie, że umożliwia kontrolę stężenia kwasu moczowego w surowicy po 2 tygodniach. Celem terapeutycznym jest zmniejszenie i utrzymanie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi na poziomie poniżej 6 mg/dl (357 μ mol/l). Zaleca się profilaktykę przeciw zaostrzeniom dny moczanowej przez co najmniej 6 miesięcy.

Produkt Adenuric[®] został dopuszczony do obrotu w Polsce w 2008 roku, we wskazaniu: leczenie przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

Alternatywne świadczenie

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów klinicznych lekami stosowanymi w terapii zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w osoczu są: benzbromaron, probenecyd, sulfipirazon, (nie zarejestrowane w Polsce) fenofibrat, losartan (wskazane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wykazują umiarkowane działanie moczopędne) oraz inhibitory oksydazy ksantynowej (allopurynol).

Obecnie w Polsce lekiem o zarejestrowanym wskazaniu, takim jak febuksostat jest allopurynol, stosowany m.in. w profilaktyce dny moczanowej (zapobieganie ostrym napadom) oraz w dnawym zapaleniu stawów. Allopurynol podobnie jak febuksostat należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej (ATC) tj. leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego. Oba leki należą do grupy inhibitorów oksydazy ksantynowej. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu przemiany kwasu moczowego poprzez blokowanie aktywności oksydazy ksantynowej, utleniającej hipoksantynę do ksantyny, a następnie ksantynę do kwasu moczowego.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej (przeglądu systematycznego) przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny

[Redacted text block]

Metaanaliza trzech

[Redacted text block]

W badaniach

[Redacted text block]

Zaostrzenie dny moczanowej oceniano w dwóch przedziałach czasowych

[Redacted text block]

Procentowa redukcja wielkości guzków dna wyciętych [REDAKOWANE]

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę nie wskazano dowodów naukowych skuteczności praktycznej wnioskowanego leku.

Bezpieczeństwo stosowania

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza ekonomiczna, [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

Przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji, w którym oceniane koszty obejmowały [REDAKTOWANO].
[REDAKTOWANO] Zgodnie z przedstawionymi wynikami, z perspektywy wspólnej płatników całkowity koszt leczenia [REDAKTOWANO].
[REDAKTOWANO]. Największą część kosztów całkowitych dla schematu [REDAKTOWANO].

Na podstawie wyników analizy kosztów-użyteczność wykazano, że [REDAKTOWANO].
[REDAKTOWANO].
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna płatników).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla porównania [REDAKTOWANO] wykazała, że z perspektywy NFZ oraz perspektywy społecznej terapia [REDAKTOWANO]. Zgodnie z przedstawionymi wynikami koszt QALY przy zastąpieniu [REDAKTOWANO] odpowiednio dla dawek [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ oraz [REDAKTOWANO] z perspektywy społecznej.

Ponadto dla obu porównań, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie (scenariusz minimalny) oraz zwiększenie (scenariusz maksymalny) wartości kosztu inkrementalnego. Zarówno w przypadku scenariusza optymistycznego, jak i pesymistycznego dla populacji pacjentów z przewlekłą hiperurykemią, [REDAKTOWANO].
[REDAKTOWANO]. Koszt zyskania QALY [REDAKTOWANO] wynosi odpowiednio dla [REDAKTOWANO] dla scenariusza optymistycznego oraz [REDAKTOWANO] dla scenariusza pesymistycznego (perspektywa wspólna płatników).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ dla 2-letniego horyzontu czasowego. Analiza miała na celu oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ [REDAKTOWANO].

Założono i analizowano dwa scenariusze [REDAKTOWANO].
[REDAKTOWANO]. Oszacowania przedstawione przez podmiot odpowiedzialny w analizie wpływu na budżet [REDAKTOWANO].

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Agencja dokonała przeglądu rekomendacji postępowania klinicznego w przedmiotowym wskazaniu, a także rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w innych krajach. Odnaleziono 3 wytyczne postępowania klinicznego oraz 3 rekomendacje finansowe.

W świetle odnalezionych wytycznych klinicznych, febuksostat stanowi opcję terapeutyczną dla allopurynolu. Tym samym kluczowa wydaje się indywidualizacja ocenianego preparatu w leczeniu hiperurykემii u pacjentów z dną moczanową. W rekomendacjach NICE (2011) febuksostat jest zalecany do stosowania u pacjentów z dną moczanową, którzy nie tolerują allopurynolu bądź, dla których allopurynol jest przeciwwskazany. Wytyczne Prescrire (2011, 2010) wskazują na silniejsze efekty hiperurykemiczne febuksostatu w porównaniu do allopurynolu, przy braku większego spadku częstości występowania napadów dny moczanowej. Ponadto w początkowym okresie leczenia febuksostat ujawnił większe ryzyko wystąpienia dny moczanowej niż allopurynol w umiarkowanych

dawkach. Dodatkowo ryzyko zaburzeń serca lub wątroby wydaje się większe w przypadku leczenia febeksostatem. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia dny moczanowej, opracowanymi przez European League Against Rheumatism – EULAR (2006) allopuryinol jest uznany za odpowiedni lek do długofalowego zmniejszania stężenia kwasu moczowego w osoczu.

Odnalezione rekomendacje finansowe wobec finansowania ocenianej opcji terapeutycznej są pozytywne. Brytyjski NICE (2011) oraz francuskie HAS (2009) rekomendują finansowanie preparatu febeksostat w leczeniu przewlekłej hiperurykemii u pacjentów, u których nastąpiło odkładanie moczanów (guzki dnawe lub/i dna moczanowa). Z kolei szkocki SMC (2010) rekomenduje finansowanie preparatu febeksostat w wyżej wymienionym wskazaniu, w sytuacji gdy leczenie allopurynolem jest niewystarczające, nietolerowane lub przeciwwskazane.

.....



Tryb wydania opinii

Uzasadnienie dodano na prośbę Ministra Zdrowia z dnia 23.05.2012 r., w trybie uzgodnionym z Ministerstwem Zdrowia.