

## Rekomendacja nr 89/2015

z dnia 19 listopada 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adenuric (febuxostat), 80 mg, tabletki powlekane, 28 szt. w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); oraz Adenuric (febuxostat), 120 mg, tabletki powlekane, 28 szt. w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) oraz w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Adenuric (febuxostat), 80 mg, tabletki powlekane, 28 szt. w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); oraz Adenuric (febuxostat), 120 mg, tabletki powlekane, 28 szt. w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) oraz w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje, że przedstawione dowody nie stanowią wystarczającej argumentacji za wydaniem pozytywnej decyzji.

Przedstawione badania kliniczne dotyczące zastosowania febuksostatu w hiperurykemii w dniu moczanowej w porównaniu do allopurinolu, oceniono w większości po 4 na 5 punktów w skali Jadad, (wskazywać to może na wysoką wiarygodność metodologiczną). Za klinicznie istotne punkty końcowe w przewlekłej hiperurykemii uznaje się redukcję liczby guzków dnawych, redukcję wielkości guzków dnawych, częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej. Dla wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych nie wykazano wyższej skuteczności wnioskowanej terapii, a w przypadku dawki 120 mg wykazano, że stosowanie jej wiąże się z ponad dwukrotnie wyższą szansą wystąpienia zaostrzenia dny moczanowej „w trakcie pierwszych 8 tygodni”. Ponadto febuksostat był porównywany z allopurinolem w dawkach suboptymalnych, które nie są wykorzystywane w praktyce klinicznej w 100%. Relatywnie niskie dawki allopurinolu mają minimalizować prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, ale jednocześnie stanowią ograniczenie skuteczności leczenia. Wskazuje się, że aktualnie ok. 63% pacjentów może otrzymywać dawkę 100-200 mg/d, więc porównywalność terapii jest adekwatna do części populacji.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami Adenuric, stosowany w hiperurykemii w dniu moczanowej, jest efektywny kosztowo z perspektywy płatnika publicznego. Jednakże jest to wynikiem faktu, iż znajduje się on w jednej grupie limitowej z dużo tańszym allopurinolem, który wyznacza limit. Większość kosztów leczenia pokrywa pacjent (ponad 80%), więc przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej i pacjenta, wskaźnik kosztów-użyteczności jest porównywalny z progiem opłacalności (dla dawki 80 mg, ICUR jest bliski progu efektywności, a dla dawki 120 mg, ICUR przekracza próg opłacalności). Konsekwencje finansowe są dodatnie zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Brak różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie nie uzasadnia wyższego kosztu płatnika publicznego.

W odniesieniu do zastosowania febuksostatu w hiperurykemii w TLS, wskazać należy, że badanie kliniczne w tym wskazaniu cechuje średnia wiarygodność metodologiczna (ze względu na brak opisu randomizacji oraz zaślepienia). Wyniki badania wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla większości ocenianych punktów końcowych (za wyjątkiem zmiany poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu wyrażona jako średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA1-8)).

Ocena opłacalności terapii febuksostatem w hiperurykemii w TLS wskazuje, że koszty leczenia przy użyciu tej terapii rosną przede wszystkim po stronie pacjenta. Założenie o zrównaniu efektów zdrowotnych, a dalej całkowitych kosztów terapii, wymagałoby kilkunastokrotnego obniżenia ceny leku Adenuric.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet uwzględnia jedynie perspektywę płatnika publicznego, pomijając wydatki pacjenta. Pomimo faktu, że wnioskodawca założył, że febuksostat przejmie jedynie 0,5-1% rynku allopurinolu to wydatki z perspektywy pacjenta wzrosną o ok. 1,46 mln PLN w pierwszym roku. Z uzyskanych opinii wynika, że Adenuric może przejść około 10%, co zwielfokrotni wydatki zarówno po stronie pacjenta, jak i płatnika publicznego.

Wnioskowany poziom odpłatności pacjenta to ryczałt. Jednakże stosowanie Adenuric we wskazaniu: „zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS)” trwa krócej niż 30 dni, oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania nie przekracza 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę. W związku z tym zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, lek ten kwalifikuje się do odpłatności 50%.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adenuric dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- Adenuric (febuxostat), 80 mg, tabletki powlekane, 28 szt. kod EAN 5909990761548 – [redacted]
- Adenuric (febuxostat), 120 mg, tabletki powlekane, 28 szt. kod EAN 5909990761562 – [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej – 145.0, *Leki stosowane w leczeniu dny*. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

#### Przewlekła hiperurykemia w przebiegu dny moczanowej

Dna moczanowa to stan zapalny stawów spowodowany krystalizacją moczanu sodu w płynie stawowym, fagocytozą kryształów i powstawaniem ich złogów w tkankach stawowych, a także w innych tkankach i narządach. Na skutek powtarzających się ostrych epizodów dny następuje przejście w proces przewlekły gdzie na skutek progresji choroby dochodzi do zapalenia wielostawowego, powstawania guzków dnawych i niewydolności nerek.

Kryteria kwalifikacyjne dny moczanowej według American College of Rheumatology (ACR):

- przynajmniej jeden epizod bólu i obrzęku stawu obwodowego lub kaletki stawowej;
- obecność w płynie stawowym bądź w złogach narządowych kryształów moczanu sodowego.

Jeśli potwierdzenie obecności złogów kryształów kwasu moczowego jest niemożliwe, to rozpoznanie choroby oparte jest na analizie 3 domen:

- objawów klinicznych - cechy zajęcia stawów kaletek; charakterystyka napadów; czas trwania poszczególnych epizodów zaostrzenia; choroby; kliniczne dowody obecności guzków ze złogami kwasu moczowego;
- laboratoryjnych – obecne kryształy kwasu moczowego, podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi;

- zmiany w badaniach obrazowych – dowody na obecność złogów (usg – podwójne okonturowanie, DECT – tomografia komputerowa podwójnej energii – dual energy CT); typowe nadżerki kostne w rtg.

Hiperurykemia to stan chorobowy, w którym poziom kwasu moczowego w surowicy jest wyższy niż 7,0 mg/dl (420  $\mu$ mol/l). Wyróżnia się postać pierwotną oraz nabytą. Pierwsza spowodowana jest genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami enzymów uczestniczących w przemianie puryn. Natomiast postać nabyta może być wynikiem:

- zwiększonej podaży puryn w diecie – pokarmy mięsne, szczególnie „podroby”, buliony, niektóre owoce morza;
- przyspieszonego rozkładu ATP – w wyniku m.in. nadużywania alkoholu;
- zwiększonej podaży fruktozy – niektóre owoce i napoje owocowe;
- zwiększonego rozpadu nukleotydów w ustroju – m.in. w przebiegu chorób mieloi limfoproliferacyjnych, niedokrwistości hemolitycznej, czerwienicy prawdziwej, mononukleozy, a także pod wpływem działania radioterapii lub leków stosowanych u chorych na nowotwory złośliwe oraz związków immunosupresyjnych u osób po przeszczepieniu narządu (cyklosporyna);
- zmniejszonego wydalania kwasu moczowego przez nerki – m.in. u chorych z torbielowatością nerek, nefropatią spowodowaną zatruciem ołowiem;
- innych stanów – np. nadmiernego wysiłku fizycznego.

Szacuje się, że w Polsce chorobowość na dnę moczanową w populacji w wieku 15 lat i więcej szacuje się na 1% (mężczyźni 1,3%, kobiety 0,8%). Zgodnie z literaturą liczba osób z dną moczanową w Polsce wynosi 380-760 tys.

Śmiertelność wynosi 5-20% i jest większa w przypadku chorób współistniejących (m.in. RZS, cukrzyca). U 40-70% pacjentów dochodzi do trwałego uszkodzenia stawu. Jeśli leczenie rozpocznie się w ciągu 7 dni po wystąpieniu pierwszych objawów, to w przypadku 2/3 chorych udaje się odzyskać pełną sprawność stawu; jeśli leczenie rozpocznie się później, jego efektywność maleje do 1/3.

Na skutek nieleczonej hiperurykemii dochodzi do przewlekłych zmian zapalnych w stawach, a na skutek narastających złogów moczanów w okolicach stawów następuje ograniczenie jego ruchomości oraz trwale występujący ból. U 20%-40% pojawia się białkomocz. Na skutek zmian w nerkach może pojawić się nadciśnienie tętnicze.

#### Hiperurykemia w zespole rozpadu guza (TLS – ang. Tumor Lysis Syndrome).

TLS to zagrażający życiu zespół zaburzeń metabolicznych wynikających z szybkiego rozpadu komórek nowotworowych. Zwykle dochodzi do tego po rozpoczęciu leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy spontanicznie, przed leczeniem. Najczęściej TLS występuje u chorych na nowotwory o wysokiej frakcji proliferacyjnej, dużej całkowitej masie komórek i dużej podatności na leczenie (chłoniak/białaczką Burkitta, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa) ale również w przypadkach nowotworów litych.

Wytrącanie się kwasu moczowego i fosforanów wapnia w kanalikach nerkowych upośledza prawidłową funkcję nerek i w niektórych przypadkach może doprowadzić do ostrej niewydolności nerek a nawet zgonu.

Brak jest dokładnych danych na temat populacji osób z umiarkowanym/wysokim ryzykiem wystąpienia TLS. W opinii ekspertów klinicznych chorobowość może wynosić od 100 do 2400 pacjentów.

Całkowita śmiertelność wśród pacjentów z TLS przekracza 15%; 1/3 osób z TLS wymaga dializ.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych komparatorem dla leku Adenuric w przypadku obu wskazań jest allopurinol wydawany w aptece na receptę.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Febuksostat (pochodna 2-aryltiazolu) poprzez oddziaływanie na oksydazę ksantynową (XO) wpływa na stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi.

W zależności od dawki wnioskowany produkt leczniczy jest wskazany w:

- leczeniu przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) – dla dawki 80 mg i 120 mg;
- zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS) – dla dawki 120 mg.

Wnioskowane wskazania pokrywają się ze wskazaniami rejestracyjnymi.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i 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.*

#### Hiperurykemia w dnie moczanowej

Analizę kliniczną dla wskazania, przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej, oparto o 5 randomizowanych badań klinicznych:

- APEX (Schumacher 2008) – badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak szczegółowego opisu randomizacji oraz metody zaślepienia, okres obserwacji wynosił 28 tygodni, testowano dwie hipotezy (superiority, non-inferiority); badanie obejmowało 1072 pacjentów;
- FACT (Becker 2005) – ocenione na 4 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak szczegółowego opisu metody zaślepienia, okres obserwacji wynosił 52 tygodnie, testowano obydwie hipotezy (superiority, non-inferiority); badanie obejmowało 762 pacjentów;
- CONFIRMS (Becker 2010) – ocenione na 4 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak szczegółowego opisu metody zaślepienia, okres obserwacji wynosił 6 miesięcy, testowano obydwie hipotezy (superiority, non-inferiority); badanie obejmowało 2269 pacjentów;
- Huang 2014 – ocenione na 4 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak szczegółowego opisu metody zaślepienia, okres obserwacji wynosił 28 tygodni, testowano hipotezę superiority; badanie obejmowało 516 pacjentów;
- Xu 2015 – ocenione na 4 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak szczegółowego opisu metody zaślepienia, okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, testowano hipotezę superiority; badanie obejmowało 168 pacjentów;

W odniesieniu do punktu końcowego „częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni“ dla dawki 80 mg wynik nie był istotny statystycznie. Jednakże dla dawki 120 mg wykazano, że stosowanie jej wiąże się z ponad dwukrotnie wyższą szansą wystąpienia zaostrzenia dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni – OR=2,02 (95%; 1,54; 2,66).

W przypadku obu dawek wynik nie osiągnął istotności statystycznej dla punktów końcowych:

- częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii;
- zmiana liczby guzków dnawych;
- zmiana wielkości guzków dnawych.

W żadnym z wymienionych badań nie wykazano przewagi wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowaną w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych tj. redukcji liczby guzków dnawych, redukcji wielkości guzków dnawych, częstości występowania zaostrzeń dny moczanowej.

Wyniki metaanalizy wskazują, że u pacjentów stosujących febuksostat w dawce 80 mg (w porównaniu z allopurinolem) istotnie statystycznie obserwowano:

- ponad trzykrotnie wyższą szansę osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6mg/dl w ciągu 3 miesięcy – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wyniósł 3,20 (95% CI; 2,59; 3,96);
- ponad trzykrotnie wyższą szansę osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6mg/dl w 28 tygodniu – OR= 3,27 (95% CI; 1,73; 6,18);
- ponad trzykrotnie wyższą szansę osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6mg/dl podczas ostatniej wizyty – OR= 3,51 (95% CI; 2,60; 4,73);
- ponad sześciokrotnie wyższą szansę osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6mg/dl w 52 tygodniu – OR= 6,63 (95% CI; 4,03; 10,92) (badanie FACT);
- zmniejszenie o 12,29% (95% CI; -14,41; -10,17) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu;
- zmniejszenie o 11,61% (95% CI; -13,70; -9,52) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty;
- bezwzględne zmniejszenie o 0,85 mg/dl (95% CI; -1,18; -0,53) poziomu kwasu moczowego w surowicy [mg/dl] pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty.

Wyniki metaanalizy wskazują, że u pacjentów stosujących febuksostat (w porównaniu z allopurinolem) w dawce 120 mg istotnie statystycznie obserwowano:

- ponad sześciokrotnie wyższą szansę osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6mg/dl w ciągu 3 miesięcy – OR= 6,23 (95% CI; 4,73; 8,20);
- ponad sześciokrotnie wyższą szansę osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6mg/dl w 28 tygodniu – OR= 6,09 (95% CI; 2,61; 14,20);
- ponad sześciokrotnie wyższą szansę osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6mg/dl podczas ostatniej wizyty – OR= 6,34 (95% CI; 4,79; 8,40);
- ponad siedmiokrotnie wyższą szansę osiągnięcia poziomu kwasu moczowego w surowicy <6mg/dl w 52 tygodniu – 7,06 (95% CI; 4,20; 11,88) (badanie FACT);
- zmniejszenie o 12,29% (95% CI; -14,41; -10,17) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu;
- zmniejszenie o 11,61% (95% CI; -13,70; -9,52) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty;
- bezwzględne zmniejszenie o 0,85 mg/dl (95% CI; -1,18; -0,53) poziomu kwasu moczowego w surowicy [mg/dl] pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty;
- zmniejszenie o 19,73% (95% CI; -21,92; -17,55) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu;

- zmniejszenie o 18,35% (95% CI; -20,44; -16,25) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na podobny profil bezpieczeństwa febuksostatu (w obu dawkach) w porównaniu z allopurinolem. Wyniki które osiągnęły istotność statystyczną wykazały że:

- szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem jest o 16% niższa u osób stosujących febuksostat w dawce 80 mg w porównaniu z allopurinolem – OR = 0,84 (95% CI; 0,73; 0,98) (metaanaliza);
- szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem jest o 36% niższa u osób stosujących febuksostat w dawce 120 mg w porównaniu z allopurinolem – OR = 0,84 (95% CI; 0,73; 0,98) (metaanaliza);
- szansa na przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była ponad trzy krotnie wyższa u osób stosujących febuksostat w dawce 120 mg w porównaniu z allopurinolem – OR= 3,09 (95% CI; 1,35; 7,05). Wynik ten dotyczył badania FACT, jednak nie osiągnął istotności statystycznej w badaniu APEX oraz w metaanalizie obydwu badań.

#### Przewlekła hiperurykemia w TLS

Analizę kliniczną dla wskazania, przewlekła hiperurykemia w TLS, oparto o badanie FLORENCE (Spina 2015). Badanie to uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad ze względu na brak szczegółowego opisu randomizacji oraz metody zaślepienia, okres obserwacji wynosił 7 dni, testowano hipotezę superiority; badanie obejmowało 346 pacjentów.

Wyniki badania wskazują, że u pacjentów stosujących febuksostat (w porównaniu z allopurinolem) wystąpiło istotne statystycznie zmniejszenie o 194 mg\*h/dl (95% CI; -242,63; -145,37) poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu wyrażona jako średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA1-8).

Wyniki nie były istotne statystycznie między porównywanymi grupami dla punktów końcowych:

- względna zmiana poziomu kreatyniny w osoczu [%] pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu;
- odsetek pacjentów z utajonym (laboratoryjnym) TLS;
- odsetek pacjentów z jawnym klinicznie TLS;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano innych znamienych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem allopurinolu a febuksostatu.

Ograniczenia wpływające na niepewność przedstawionych wyników:

- nie przedstawiono badań przeprowadzonych na populacji po nieskutecznym leczeniu allopurinolem lub mających przeciwwskazania do leczenia allopurinolem, czyli w populacji, będącej przedmiotem wniosku;
- badania Huang 2014 i Xu 2015 zostały przeprowadzone na populacji chińskiej, która może w inny sposób metabolizować analizowany lek niż rasa kaukaska, co może wpływać na przełożenie wyników badania na praktykę kliniczną;
- zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Adenuric, dawka 120 mg jest wskazana u osób, u których dawka 80 mg okazała się nieskuteczna, jednakże nie przedłożono badań uzasadniających przyjęcie takich kryteriów refundacyjnych. Wnioskowanie na temat skuteczności wyższej dawki u osób, u których niższa okazała się nieskuteczna jest wobec powyższego hipotetyczne;

- zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych allopurinol jest w praktyce stosowany w dawkach 300-600 mg/dobę, natomiast badania porównują wnioskowaną terapię z allopurinolem w dawce wynoszącej 100-300 mg/dobę. Nie przedstawiono badań porównujących skuteczność wnioskowanej terapii w porównaniu z dawką stosowaną w praktyce. Na to ograniczenie zwrócono również uwagę w przeglądach systematycznych (Ye 2013, Castrejon 2014). Dodatkowo wnioskodawca w przedłożonej analizie wpływu na budżet jako jeden z argumentów przemawiających za włączeniem do wspólnej grupy limitowej (wraz z allopurinolem) podaje, że „Jednocześnie należy podkreślić, że brakuje dowodów klinicznych na wyższą skuteczność terapii febeksotatem w stosunku do allopurinolu stosowanego w wyższych dawkach, stąd uzasadniona jest kwalifikacja febeksotatu do wspólnej z allopurinolem grupy limitowej”. Zgodnie z powyższym wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowaną jest także w opinii wnioskodawcy obarczone niepewnością.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach analiz załączonych do wniosku wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka.

### **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 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).*

*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 ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził dwie osobne analizy w zależności od wskazania:

- analizę użyteczności kosztów w 5-letnim horyzoncie czasowym dla wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie);
- analizę minimalizacji kosztów w 7 dniowym horyzoncie czasowym dla wskazania – zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych



chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TLS.

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, a za komparator wybrano allopurinol.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy ICUR dla wskazania – leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) wynosi:

- z perspektywy płatnika publicznego:
  - 6 833,40 PLN dla dawki 80 mg;
  - 23 314,97 PLN dla dawki 120 mg;
- z perspektywy wspólnej:
  - 107 732,33 PLN dla dawki 80 mg;
  - 171 885,79 PLN dla dawki 120 mg.

Na podstawie wyżej wymienionych oszacowań wyliczono cenę progową, która wynosiła z perspektywy wspólnej:

- 129,86 PLN dla dawki 80 mg (123,61 PLN zgodnie z progiem opłacalności na rok 2015)
- 83,41 PLN dla dawki 120 mg (79,44 PLN zgodnie z progiem opłacalności na rok 2015)

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TLS przy zastosowaniu wnioskowanej terapii jest droższe od stosowania allopurinolu:

- o 3,09 PLN z perspektywy płatnika publicznego;
- o 29,02 PLN z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy koszt stosowania febuksostatu jest równy z kosztem stosowania allopurinolu, w sytuacji gdy cena zbytu netto Adenuric wynosi:

- 9,60 PLN z perspektywy płatnika publicznego;
- 9,63 PLN z perspektywy wspólnej.

Analiza ekonomiczna opiera się na wynikach badań klinicznych przedstawionych powyżej, tak więc ograniczenia dotyczące wiarygodności oraz niepewności tam przedstawione przekładają się również na analizę ekonomiczną.

Podstawą do obliczeń w analizie ekonomicznej był wpływ febuksostatu w porównaniu z allopurinolem na poziom kwasu moczowego w surowicy, który wiązał się z istotną statystycznie wyższą szansą uzyskania jego poziomu poniżej 6mg/dl. Osiągnięty poziom, na podstawie publikacji Beard 2014, przełożono na wpływ na jakość życia pacjentów. W ramach wniosku nie przedstawiono badań bezpośrednio wykazujących wpływ stosowania febuksostatu na jakość życia. Wynik zdrowotny w analizie ekonomicznej jest modelowany. Wobec powyższego uzyskanie w praktyce klinicznej zmian w jakości życia jest w konsekwencji zastosowania febuksostatu jest niepewne.

**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. z 2015 r., poz. 345)**

*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 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.

**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.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii febuksostatem we wnioskowanych wskazaniach wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia – NFZ). W podstawowym wariantcie analizy wnioskodawca oszacował populację na podstawie danych sprzedażowych komparatora oraz technologii wnioskowanej. W oparciu o powyższe założenia oszacowano wydatki na leczenie 1 162 pacjentów w 1 roku oraz 1741 pacjentów w 2 roku stosowania leku.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie leku Adenuric we wnioskowanej populacji spowoduje wzrost kosztów inkrementalnych płatnika publicznego w wysokości: 133 347 PLN w pierwszym roku oraz 177 788 PLN w drugim roku.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy wpływa:

- brak wyliczeń wydatków z perspektywy pacjenta, a w związku z faktem, iż lek Adenuric miałby zostać włączony do istniejącej grupy limitowej, w której limit wyznacza znacznie tańszy lek, większość kosztu ocenianego leku pozostanie po stronie pacjenta. Na podstawie założeń wnioskodawcy, stosowanie leku Adenuric we wnioskowanej populacji spowoduje wzrost wydatków z perspektywy pacjenta o 1,46 mln PLN w pierwszym roku oraz 2,18 mln w drugim roku;
- przyjęte w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy oszacowanie populacji biorące pod uwagę dane epidemiologiczne. Liczebność populacji wynosiła w tym przypadku 2 156

pacjentów. Wartość ta jest dwukrotnie większa od tej przyjętej w analizie podstawowej. Wraz ze wzrostem populacji rosną wydatki zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i pacjenta. Tak duża rozbieżność w wynikach stanowi istotne ograniczenie wiarygodności przedstawionej analizy;

- w ramach analizy opartej na danych sprzedażowych nie wzięto pod uwagę wzrostu populacji związanego z wprowadzeniem nowego leku refundowanego na rynek;
- założenie, że lek Adenuric przejmie około 0,5-1% rynku allopurinolu, w swoich analizach wnioskodawca nie przedłożył dokładnego uzasadnienia tej wartości. Natomiast ekspert kliniczny wskazał, że wnioskowana technologia może przejąć około 10% rynku allopurinolu. Uwzględniając to założenie, wydatki z perspektywy NFZ mogą wzrosnąć o ok. 0,8 mln PLN w pierwszym roku oraz 1,2 mln PLN w drugim roku refundacji;
- wnioskowany poziom odpłatności pacjenta (odpłatność ryczałtowa). Jednakże stosowanie leku Adenuric we wskazaniu: „zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS)” trwa krócej niż 30 dni. Ponadto koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania nie przekracza 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę. W związku z tym, zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, lek ten kwalifikuje się do odpłatności 50%. Przyjmując populację oszacowaną przez wnioskodawcę w oparciu o dane epidemiologiczne (216 pacjentów), zmiana poziomu odpłatności z ryczałtu na odpłatność 50% dla dawki 120 mg we wskazaniu dotyczącym TLS spowoduje zmniejszenie wydatków po stronie NFZ o ok. 2 150 PLN w skali roku. Bez zmiany ceny kwota ta obciąża budżet pacjenta.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na wprowadzeniu odpowiedników dla substancji czynnej rytuksymab ze względu na zbliżający się termin wygaśnięcia ochrony patentowej. Przedstawione oszacowania wskazują, że uwolnione środki będą wyższe niż wydatki spowodowane przez Adenuric.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia pacjentów z klinicznymi objawami przewlekłej hiperurykemii wydanych po dopuszczeniu do obrotu febuksostatu:

- European League Against Rheumatism (EULAR) 2014 – zaleca stosowanie febuksostatu w przypadku nietolerancji allopurinolu;

- American College of Rheumatology (ACR) 2012 – zaleca stosowania allopurinolu lub febuksostatu (traktując je równoważnie);
- The 3e Initiative 2014 - zaleca stosowanie febuksostatu w przypadku nietolerancji allopurinolu lub zaburzenia czynności nerek;
- Best Practice Advocacy Centre New Zealand 2013 – wskazuje na pewne dowody, które świadczą, że febuksostat może być bardziej skuteczny niż allopurinol w dawce 300 mg w osiągnięciu docelowego stężenia moczanu u pacjentów z zaburzeniami nerek;
- Sociedad Espanola de Reumatologia 2013 – zaleca stosowania allopurinolu lub febuksostatu;
- National Health Service 2012 – zalecają stosowanie febuksostatu jako alternatywę dla allopurinolu;
- Revising Committee of Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism 2012 – nie wymieniają febysostatu, wskazują allopurinol jako lek pierwszego wyboru;
- Instytut Ochrony Zdrowia 2015 – wskazuje że należy kierować się wytycznymi EULAR oraz ACR;
- Italian Society of Rheumatology 2013 – opiera się na wytycznych EULAR.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących stosowania febuksostatu w leczeniu hiperurykემii w TLS. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi stosuje się intensywne nawadnianie i podawanie rasburykazy (w przypadku przeciwwskazań można zastosować allopurinol).

Odnaleziono 1 negatywną oraz 6 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do przewlekłej hiperurykემii w dniu moczanowej. Wśród pozytywnych rekomendacji, 5 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015, The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2014, Scottish Medical Consortium 2010, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2011, National Institute for Health and Clinical Excellence 2008) ogranicza wnioskowaną populację do osób, u których allopurinol okazał się nieskuteczny lub występują przeciwwskazania do jego zastosowania. Jako argumenty przemawiające za jego finansowaniem wymieniano:

- przewaga febuksostatu nad allopurinolem w redukcji poziomu kwasu moczowego w surowicy do wartości <6mg/dl (360 µmol/l);
- efektywność kosztowa leku w przypadku, gdy allopurinol nie może być zastosowany;
- dawkowanie febuksostatu, w przeciwieństwie do allopurinolu, nie wymaga dostosowania do stanu czynności nerek.

Natomiast jedna pozytywna rekomendacja (Haute Autorité de Santé 2009) nie wskazuje ograniczeń do zastosowania febuksostatu związanych z allopurinolem.

Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee z 2014 była negatywna ze względu na:

- brak badań porównujących febuksostat z dawkami allopurinolu wykorzystywanymi w praktyce klinicznej;
- brak wyższej skuteczności febuksostatu nad allopurinolem w odniesieniu do istotnych dla pacjenta efektów zdrowotnych (redukcji ostrych napadów dny moczanowej i guzków dnawych, lub poprawy jakości życia).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do stosowania febuksostatu w przewlekłej hiperurykემii w TLS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę febuksostat jest finansowany w 16 krajach (w dawce 120 mg – w 15 krajach) UE i EFTA (na 30 wskazanych): Austria, Belgia, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Słowacja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 10 krajach

finansowanie febuksostatu jest ograniczone. Najczęściej finansowanie ograniczone jest do osób z przewlekłą hiperurykemią nietolerujących allopurinolu lub, u których stosowanie allopurinolu jest przeciwwskazane albo nieskuteczne. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie zastosowano instrumentu podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.09.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2423.2015.KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Adenuric (febuxostat), 80 mg, tabletki powlekane, 28 szt. w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); oraz Adenuric (febuxostat), 120 mg, tabletki powlekane, 28 szt. w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) oraz w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Adenuric (febuxostat), kod EAN 5909990761548, w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie), Stanowiska Rady Przejrzystości nr 143/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Adenuric (febuxostat), kod EAN 5909990761562, w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 144/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Adenuric (febuxostat), kod EAN 5909990761562, w leczeniu i zapobieganiu przewlekłej hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS)

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Adenuric (febuxostat), kod EAN 5909990761548, w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Adenuric (febuxostat), kod EAN 5909990761562, w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczianowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Adenuric (febuxostat), kod EAN 5909990761562, w leczeniu i zapobieganiu przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).
4. Raport nr AOTMiT-OT-4350-24/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku ADENURIC (febuksostat) we wskazaniach: 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), zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS). Analiza weryfikacyjna.