



Rekomendacja nr 57/2020

z dnia 21 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego leku Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie pod warunkiem, że jest to kamica cystynowa.

W analizie klinicznej dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Captimer, zawierającego tioproninę, uwzględniono wyniki 3 badań pierwotnych (Maliackal 2019, Prot-Bertoye 2019, Modersitzki 2020).

W badaniu Maliackal 2019 wykazano, że przyjmowanie leków tiolowych wiążących cystynę (m.in. tioproninę) w dawce 1 g/d, w porównaniu z brakiem leczenia, u wszystkich pacjentów istotnie statystycznie zwiększa pojemność cystynową oraz u 90% pacjentów redukuje wydalanie cystyny wraz z moczem. W badaniu Modersitzki, 2020 dotyczącym oceny jakości życia wykazano, iż pacjenci leczeni tioproniną wykazywali istotną statystycznie poprawę jakości życia związaną ze zdrowiem, niż pacjenci nieotrzymujący tioproniny we wszystkich domenach kwestionariusza WISQoL i we wszystkich domenach SF-36v2 poza funkcjonalnością fizyczną. Badanie Prot-Bertoye 2019 wykazało, że zastosowanie D-penicylaminy lub tioproniny nie zmniejsza ryzyka nawrotu kamicy cystynowej, lub prewencyjnego zmniejszenia objętości kryształów cystynowych.



W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa przedstawionego w badaniu Prot-Bertoye 2019 porównanie tioproniny z d-penicylaminą oraz tioproniny z terapią alkalizującą wykazało istotne statystycznie różnice zarówno na korzyść, jak i na niekorzyść wnioskowanej interwencji. Różnice istotne statystycznie na korzyść tioproniny dotyczyły występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (TRP vs D-PEN) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (TRP vs AT), natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść tioproniny dotyczyły występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (TRP vs D-PEN) oraz występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (TRP vs AT).

Odnalezione wytyczne kliniczne w przypadku pacjentów z kamieniami cystynowymi wskazują na możliwość zastosowania tioproniny lub d-penicylaminy, jednak ze wskazaniem na tioproninę, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa d-penicylaminy.

Powyższe wnioskowanie jest zbieżne z poprzednią rekomendacją odnoszącą się do wnioskowanej technologii „Rekomendacja nr 100/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniu cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie“, która to pozytywnie odnosiła się do finansowania interwencji z ograniczeniem do kamicy cystynowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Captimer (tioproninum), tabletki á 100 mg i á 250 mg, we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa i kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357).

Problem zdrowotny

Cystynuria (ICD10: E72.0) to wrodzona choroba dziedziczona jako cecha autosomalna recesywna, spowodowana defektem swoistego układu transportowego w cewkach nerkowych i w przewodzie pokarmowym, dotyczącym cystyny i dwuzasadowych aminokwasów. Występuje stosunkowo rzadko, szacuje się, że ok. 1% wszystkich kamieni nerkowych u osób dorosłych i 6% u dzieci to kamienie cystynowe. Cystynurię należy wykluczyć u wszystkich chorych z kamicą nerkową. Rozpoznanie stawia się na podstawie badania fizykalnego, wykrycia charakterystycznych kamieni cystynowych i badaniu obecności cysteiny w moczu. Leczenie wymaga wielokierunkowego podejścia, aby zapobiegać formowaniu lub powiększaniu się kamieni: wysokie nawodnienie i alkalizacja moczu poprawia rozpuszczalność cystyny w moczu oraz zastosowanie preparatów farmakologicznych, aby obniżyć poziom wolnej cystyny w moczu.

Kamica nerkowa i moczowodowa (ICD-10 N20.2) to powstawanie w przewodach moczowych nierozpuszczalnego złożu o stałej konsystencji, z którego powstaje kamień nerkowy. Kamienie nerkowe zwykle tworzą się w nerkach i w większości przypadków zstępują do moczowodów. U podstawy rozwoju kamicy nerkowej i moczowodowej leży wytrącanie się złożeń w przewodach moczowych, najczęściej spowodowane współistnieniem wielu czynników m.in. takich jak: błędy dietetyczne, zastój moczu, zakażenie układu moczowego oraz uwarunkowania metaboliczne i środowiskowe. Do badań diagnostycznych należą badania obrazowe i badania różnicujące przyczynę. Do leczenia zalicza się doraźne zniesienie słabszego lub silnego bólu, leczenie przyczyn kamicy oraz działania zapobiegające lub osłabiające/opóźniające objawy.

Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie nie posiada odrębnego kodu ICD-10, może być różnie oznaczana w zależności od etiologii. W przebiegu wielu chorób uwarunkowanych genetycznie może dojść do krystalizowania się substancji odpowiedzialnych za tworzenie się kamieni nerkowych. Występowanie kamieni nerkowych w populacji ogólnej jest bardzo zróżnicowane ze względu na położenie geograficzne. W Polsce zachorowalność roczna wynosi 1-3%, a chorobowość 7-9%. Obecność złogów wykrywa się także u 7-8% pacjentów, u których wykonywano diagnostykę z powodu innego wskazania. Czynniki genetyczne są uważane za przyczynę kamicy w ok. połowie przypadków. U podstaw kamicy nerkowej uwarunkowanej genetycznie leżą (najczęściej) zaburzenia poligenowe oraz (o wiele rzadziej) – monogenowe. Obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i rokowanie są takie same jak dla kamicy nawrotowej.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne instytucji zagranicznych i międzynarodowych, oprócz możliwości stosowania tioproniny u pacjentów z kamieniami cystynowymi, wskazują także na możliwość stosowania innych substancji takich jak penicylamina (AUA – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, ang. *American Urological Association*, CUA – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne, ang. *Canadian Urological Association*) oraz kaptopril (EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne, ang. *European Association of Urology*).

W Polsce w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie ma żadnych substancji zarejestrowanych w analizowanych wskazaniach. Polecana jako alternatywna terapia d-penicylamina jest refundowana w innym wskazaniu: choroba Wilsona.

W raporcie Agencji z roku 2013 (AOTM-OT-431-18/2013), jako komparatory dla tych samych wskazań, wybrano d-penicylaminę oraz kaptopril z zaznaczeniem, że takie leczenie jest skuteczne jedynie w przypadku występowania kamieni cystynowych. Biorąc jednak pod uwagę, iż technologie te są powszechnie dostępne oraz przystępne cenowo, najprawdopodobniej w analizowanym przypadku są nieskuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania. Zatem alternatywną technologią medyczną będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), tj. zwiększona podaż płynów oraz stosowanie preparatów alkalinizujących mocz.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną leku Captimer jest tiopronina. Nośnikowe grupy -SH cząsteczek tioproniny zapewniają jej właściwości funkcjonalne. Szczególne znaczenie ma tworzenie wiązania wodorowego pomiędzy dwuwartościową siarką a innymi reagentami. Istotna jest reakcja z jonami metali ciężkich, jak również chelatowanie metali. Tiopronina w połączeniu z cystyną zwiększa jej rozpuszczalność i ułatwia wydalanie przez nerki, jak również zapobiega tworzeniu się kamieni cystynowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Captimer jest wskazany w:

- cystynurii i tworzeniu kamieni cystynowych w drogach moczowych (ang. *cystinourolithiasis*);
- ciężkich zatruciach metalami, szczególnie rtęcią, miedzią (choroba Wilsona), żelazem (hemosyderoza).

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.

W związku z faktem iż w 2013 roku oceniano lek Captimer w tym samym wskazaniu co analizowane, przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z datą odcięcia - 28 czerwca 2013 r. Odnaleziono 3 badania pierwotne:

- badanie IV fazy Malieckal 2019 – do badania włączono 15 pacjentów z cystynurią. Okres obserwacji wynosił 28 dni. Badanie zostało ukończone przez 10 pacjentów, wśród których 7 przyjmowało tioproninę jako lek tiolowy wiążący cystynę (Cystine Binding Tiols CBT), nie podano informacji o powodzie wyłączenia pięciu pacjentów z badania, nie przeprowadzono analizy w podgrupach pod względem rodzaju przyjmowanego CBT (w związku z czym nie ma możliwości wyodrębnienia wyników dla grupy pacjentów leczonych tioproniną);
- badanie retrospektywne dotyczące bezpieczeństwa Prot-Bertoye 2019 – badanie retrospektywne, w którym poddano analizie szpitalne bazy danych 150 oddziałów urologicznych, pediatrycznych i nefrologicznych we Francji. Do badania zakwalifikowano 442 pacjentów, których historie chorób, czyli pojawienie się jako nowo zdiagnozowanego i objawowego pacjenta, zebrano z ostatnich 50 lat. Na potrzeby niniejszego opracowania brano pod uwagę wyniki odnoszące się do pacjentów stosujących CBT, wśród badanych leczonych CBT 55,9% (n=133) przyjmowało leki zawierające w składzie tioproninę;
- badanie retrospektywne dotyczące jakości życia Modersitzki 2020 – do badania włączono 312 pacjentów z cystynurią 267 (85,6%) stosujących tioproninę (TPR), 45 (14,4%) w grupie kontrolnej (CTR). Badanie retrospektywne przeprowadzone za pomocą ankiety mające na celu ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem (ang. health-related quality of life, skr. HRQoL) u pacjentów z cystynurią. Ocena jakości życia u dwóch grup pacjentów została przeprowadzona przy użyciu dwóch kwestionariuszy WISQoL i SF-36v2:
 - Kwestionariusz SF-36v2 (ang. Short Form-36 Health Survey version-2.0) to amerykańskie narzędzie pomiaru jakości życia, stosowane u osób powyżej 18 roku życia, zdrowych oraz z różnymi schorzeniami. Składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, odczuwanie bólu, witalność, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny oraz psychiczny. Kategorie zgrupowane są w dwie skale: fizyczną (Physical Component Summary, skr. PCS) i psychiczną (Mental Component Summary, skr. MCS). Uzyskany wynik po zsumowaniu punktów ze wszystkich 8 kategorii znajduje się w przedziale od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia.
 - WISQoL (ang. Wisconsin Stone Quality of Life Questionnaire) – specyficzne, 28-elementowe narzędzie dla danej jednostki chorobowej, które mierzy cztery domeny jakości życia związaną ze zdrowiem (HRQoL): społeczną, emocjonalną, zdrowotną i witalną. Odpowiedzi są mierzone za pomocą 5-stopniowej skali Likerta. Zakres oceny zawiera się w przedziale od 0 do 140, gdzie maksymalna wartość to stan pełnego dobrostanu.

Skuteczność i bezpieczeństwo

W badaniu Malieckal 2019 wykazano, że przyjmowanie CBT w dawce 1 g/d, w porównaniu z brakiem leczenia, u wszystkich pacjentów istotnie statystycznie zwiększa pojemność cystynową (różnica

średnich (MD): 169,5 mg/L), oraz u 90% pacjentów redukuje wydalanie cystyny wraz z moczem (MD: 169,1 mg). Zwiększanie dawki do 2 i 3 g/d nie przynosi dodatkowego efektu względem dawki 1 g/d.

W badaniu Prot-Bertoye 2019 podano informacje, że zastosowanie D-penicylaminy lub tioproniny nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie szansy wystąpienia kamicy cystynowej, nie wykazano również prewencyjnego działania w postaci zmniejszenia objętości kryształów cystynowych $<3000 \mu\text{m}^3/\text{mm}^3$.

Zgodnie z publikacją Modersitzki 2020 wyniki dotyczące jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36v2 wykazały, że wśród badanych nie osiągnięto wartości progowej jakości życia dla żadnej domeny dla populacji amerykańskiej, która wynosiła 50. Między grupą stosującą tioproninę oraz grupą kontrolną wykazano istotne statystycznie różnice, największa dotyczyła bólu (MD: 4,0). Znacząca różnica na korzyść grupy stosującej tioproninę została wykazana także dla domen ogólnego stanu zdrowia i witalności. Nie wykazano istotnej różnicy między grupami w domenie funkcjonalności fizycznej.

Natomiast wyniki dotyczące jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza WISQoL wykazały istotne statystycznie, aczkolwiek minimalne różnice we wszystkich czterech domenach na korzyść grupy stosującej tioproninę. Największa różnica dotyczyła witalności (MD: 9,2).

Podsumowując, u pacjentów z cystynurią terapia tioproniną skutkowała lepszą oceną jakości życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z pacjentami nie leczonymi tioproniną, podczas oceny za pomocą kwestionariusza ogólnego SF-36v2 i kwestionariusza specyficznego dla choroby WISQoL.

Bezpieczeństwo

W badaniu Prot-Bertoye 2019 przeprowadzono analizę w subpopulacjach, która nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy d-penicylaminą a tioproniną w zakresie:

- wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AE – ang. *Adverse events*) (29,5% vs 24,6%; $p = 0,45$);
- wystąpienia AE powodujących przerwanie terapii (25,9% vs 18,5%; $p = 0,19$).

Działania niepożądane takie jak proteinuria, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i płucne były częstsze w grupie przyjmującej d-penicylaminę, zaburzenia hematologiczne i objawy skórne w grupie tioproniny.

W grupie pacjentów stosujących tioproninę w czasie okresu leczenia 24,6% (32/130) zraportowało kiedykolwiek zdarzenie niepożądane (AE). Większość pacjentów zgłosiła po jednym zdarzeniu (26/32, 81,3%), pięciu zgłosiło dwa (5/32, 15,6%) i jeden pacjent zgłosił cztery zdarzenia niepożądane (1/32, 3,1%), łącznie odnotowano 40 zdarzeń niepożądanych.

Podczas stosowania tioproniny obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: białkomocz (10/40, 25,0%), dolegliwości żołądkowo-jelitowe (10/40, 25,0%), zmiany skórne (13/40, 32,5%), zaburzenia hematologiczne (6/40, 15,0%) i jeden przypadek bolesności ust (1/40, 2,5%). Dawkowanie tioproniny było podobne u pacjentów, u których wystąpiły AE, w porównaniu do tych, którzy nie raportowali AE. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowaniem tioproniny spowodowały przerwanie leczenia u 68,4% pacjentów, u 26,3% skutkowały zmniejszeniem dawki.

Dla podgrupy pacjentów stosujących leczenie alkalinizujące (AT) podano wyłącznie informacje, że w tej grupie odnotowano głównie zdarzenia niepożądane obejmujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tj. dyskomfort w jamie brzusznej, bóle w nadbrzuszu, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunkę, owrzodzenie jamy ustnej i żołądka oraz fluorozę szkliwa.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 24,6% pacjentów leczonych tioproniną, u 29,5% leczonych d-penicylaminą oraz u 9,3% leczonych środkami alkalinizującymi. Istotność statystyczną odnotowano dla różnicy między odsetkiem zdarzeń w grupie leczonych tioproniną, a grupą pacjentów na terapii alkalinizującej.

Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej tioproninę (TRP), d-penicylaminę oraz terapię alkalizującą (AT) przeprowadzono, wykorzystując parametr różnicy ryzyka. W zestawieniu tiopronina względem d-penicylaminy wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść omawianego leku w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzenia prowadzącego do przerwania leczenia [NNH: 6 (3; 54)], z kolei porównanie ryzyka wystąpienia zdarzenia prowadzącego do modyfikacji dawki wykazało istotną statystycznie różnicę na niekorzyść tioproniny – zastosowanie interwencji wiązało się ze wzrostem ryzyka [NNH: 6 (4; 49)]. W porównaniu TRP względem TA również wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść TRP – zastosowanie terapii wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego [NNH: 7 (5; 14)], natomiast porównanie w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z wystąpieniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść TRP [NNH: 2 (2; 2)].

Nie było możliwości zestawienia pozostałych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa dla TRP vs AT ze względu na odmienne raportowanie punktów końcowych.

Ograniczenia

Największymi ograniczeniami przeprowadzonej analizy klinicznej są: niska jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego, niejednoznaczne wyniki dotyczące skuteczności tioproniny w analizowanych wskazaniach, brak szczegółowych wyników dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych (zapobieganie tworzeniu złogów cystynowych w układzie moczowym, zapobieganie kamicy) a także brak możliwości wyszczególnienia danych dla populacji dorosłych i populacji pediatrycznej.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 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.

Zgodnie otrzymanymi danymi w latach 2016-2020 sprowadzono łącznie:

- 496 opakowań zawierających 50 tabletek po 100 mg dla 12 pacjentów;
- 162 opakowania zawierające 100 tabletek po 250 mg dla 15 pacjentów.

Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt jednego opakowania preparatu Captimer tabletki 100 mg, 50 tabletek wynosi 200,59 PLN netto, a Captimer tabletki 250 mg, 100 tabletek – 405,5 PLN netto.

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 2020 r. poz. 357)

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.

Ze względu na to, że Captimer stosowany jest w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu miesięcznej/rocznej terapii. Także prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są trudne do precyzyjnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie produktu Captimer w ramach importu docelowego. Na podstawie danych MZ, danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to maksymalnie kilkadziesiąt osób w ciągu roku.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji roczne koszty refundacji produktu leczniczego Captimer, w przeliczeniu na jednego pacjenta mogą wynieść od 587,98 PLN do 2 429,14 PLN.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanych wskazań:

- European Association of Urology (EAU) 2020;
- American Urological Association (AUA) 2019;
- Canadian Urological Association (CUA) 2016;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019.

Wszystkie prezentowane rekomendacje podkreślają rolę wysokiej podaży płynów i alkalizacji moczu jako podstawowej metody prewencyjnej w powstawaniu kamieni nerkowych i moczowodowych różnego typu oraz podanie leków wiążących lub zmieniających rozpuszczalność substancji tworzących kamienie. Większość zaleca również stosowanie diety niskobiałkowej i niskosodowej. W przypadku pacjentów z kamieniami cystynowymi większość wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania tioproniny lub d-penicylaminy (amerykańskie AUA 2019, kanadyjskie CUA 2016, europejskie EAU 2020), jednak ze wskazaniem na tioproninę, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa d-penicylaminy (AUA 2019, CUA 2016). Nie zaleca się stosowania kaptoprilu (AUA 2019, CUA 2016), ewentualnie w 2 linii (EAU 2020).

W wyniku przeprowadzonych przeszukiwań w zasobach internetowych, nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla leku Captimer. Jednakże znaleziono raport Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) z 2017 roku, który wykazał, że nie istnieje żadna literatura dotycząca klinicznej lub ekonomicznej efektywności stosowania tioproniny w zapobieganiu tworzenia się kamieni nerkowych u dzieci i młodzieży, u których zdiagnozowano cystynurię. Ze względu na brak rekomendacji dla leku Captimer, przeprowadzono wyszukiwania dla leków Acadione oraz Thiola, które zawierają tę samą substancję czynną. W wyniku przeszukiwań w zasobach sieci, znaleziono francuskie rekomendacje Haute Autorité de Santé (HAS) z 2014 i 2016 roku, które opowiadają się za refundacją tioproniny (Acadione) na poziomie 65%. Są to jedyne rekomendacje, które informują o wysokości refundacji/poziomu odpłatności dla pacjenta.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 01.06.2020 r. (znak pisma: PLD.45340.1515.2020.1.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 57/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Captimer (tioproninum) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa oraz kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie
2. Raport nr OT.4311.9.2020. Captimer (tioproninum) tabletki á 100 mg i 250 mg we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.