



Rekomendacja nr 130/2023

z dnia 22 listopada 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Thiola (tiopronina) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Thiola (tiopronina) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie, pod warunkiem wyczerpania innych dostępnych sposobów postępowania klinicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki przeglądów systematycznych Ripa 2023 oraz Melessen 2020. Do przeglądu Ripa 2023 włączono 1 badanie dotyczące oceny tioproniny, w którym oceniano stosowanie tioproniny w skojarzeniu z cytrynianem potasu. W badaniu nie zareportowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem tioproniny lub cytrynianu potasu. Zarówno wydalanie cytrynianu potasu z moczem, jak i pH moczu znacznie wzrosły w okresie obserwacji, a u 66,7% kohorty badanych pacjentów nie występowały żadne kamienie. W przeglądzie Melessen 2020 uwzględniono 8 badań dotyczących tioproniny. Wszystkie badania wykazały korzystny wpływ farmakoterapii dodanej do nawadniania, alkalizacji i diety ubogiej w metioninę na występowanie kamieni cystynowych (SE, ang. *Stone Events*) i wydalanie cystyn z moczem (UCE, ang. *Urinary Cystine Excretion*).

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań dotyczących leczenia tioproniną nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej, kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie.

Odnalezione wytyczne kliniczne w przypadku pacjentów z kamieniami cystynowymi wskazują na możliwość zastosowania tioproniny lub d-penicylaminy.

Produktem zawierającym tioproninę jest Captimer, który był już przedmiotem oceny Agencji w 2020 roku w zakresie zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego we wskazaniach obejmujących wskazania określone w niniejszej ocenie, uzyskując pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT. Podkreślenia wymaga fakt, że zgodnie z ww.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą ok. 2 mln zł, przy uwzględnieniu liczebności populacji na poziomie 8 pacjentów. Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter pogładowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu Thiola byłoby wskazane.

W ocenie Agencji możliwe jest rozważenie zastosowania i refundacji innych produktów leczniczych zawierających substancję czynną tiopronina, których cena zbytu netto była niższa niż ocenianej technologii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Thiola (tiopronina), tabletki 250 mg, opakowanie á 100 tabletek, 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Cystynuria

Cystynuria jest wrodzoną chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, spowodowaną defektem swoistego układu transportowego w cewkach nerkowych i w przewodzie pokarmowym, dotyczącym cystyny i dwuzasadowych aminokwasów: lizyny, ornityny i argininy. W wyniku tego następuje zaburzenie reabsorpcji cystyny w kanalikach proksymalnych nefronów i komórkach jelita i zwiększenie stężenia cystyny w moczu.

Nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa

Kamica nerkowa jest chorobą, w której dochodzi do powstawania w przewodach moczowych nierozpuszczalnego złogu 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 złogów w przewodach moczowych, najczęściej spowodowane współistnieniem wielu czynników m.in. takich jak: błędy dietetyczne, zastój moczu, zakażenie układu moczowego oraz uwarunkowania metaboliczne i środowiskowe. Powstawanie i powiększanie się rozmiaru złogów może być dodatkowo przyspieszone przez zaburzenia odczynu moczu (zbyt wysoka kwasowość lub zasadowość).

Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

Kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie (ang. *bilateral nephrolithiasis genetically determined*) rozwija się w przebiegu wielu chorób uwarunkowanych genetycznie, kiedy dochodzi do krystalizowania się substancji odpowiedzialnych za tworzenie się kamieni nerkowych.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne u pacjentów z kamieniami cystynowymi, oprócz tioproniny, wskazują na możliwość stosowania d-penicylaminy. Można również rozważyć stosowanie kaptoprilu jedynie w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z cystynurią lub leczeniu dzieci, które nie mogą przyjmować tioproniny ze względu na wielkość kapsułki.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującego od dnia 1 listopada 2023 r. obecnie w Polsce ze środków publicznych nie jest finansowana żadna technologia medyczna we wnioskowanych wskazaniach. Wskazywana przez wytyczne kliniczne d-penicylamina (Cuprenil, *Penicillaminum*) jest refundowana we wskazaniu: Choroba Wilsona.

W ramach importu docelowego w analizowanych wskazaniach dostępny jest również Captimer, zawierający także tioproninę.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Thiola zawiera substancję czynną tiopronina.

Thiola, zgodnie z ulotką, jest wskazana w połączeniu z wysoką podażą płynów oraz odpowiednią dietą, w zapobieganiu tworzenia się kamieni cystynowych u dorosłych i dzieci o masie ciała 20 kg i więcej z ciężką homozygotyczną cystynurią.

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.

Do analizy włączono:

- Ripa 2023 – przegląd systematyczny dotyczący leczenia chirurgicznego i farmakologicznego pacjentów pediatrycznych z cystynurią. Do przeglądu włączono 12 badań, w tym 1 badanie Tekin 2001 dotyczące stosowania tioproniny w skojarzeniu z cytrynianem potasu.

W badaniu Tekin 2001 porównywano grupę 18 pacjentów z kamicą cystynową (mediana wieku: 6,5 roku) z grupą 24 zdrowych dzieci. U pacjentów z kamicą po usunięciu kamienia (leczeniu chirurgicznym) oceniano efekt leczenia zachowawczego, obejmującego podawanie wysokiej podaży płynów oraz stosowania tioproniny w skojarzeniu z cytrynianem potasu. Mediana okresu obserwacji wynosiła 15 miesięcy;

- Melessen 2020 – przegląd systematyczny oceniający wpływ dodatkowej farmakoterapii, poza stosowaniem odpowiedniego nawodnienia zaleceń dietetycznych i alkalizacji moczu, jako metafilaktyki u chorych na cystynurię. Do przeglądu włączono 34 badań, w tym 8 dotyczących oceny tioproniny (Pietrow 2003, Tekin 2001, Lindell 1995, Martensson 1990, Kallistratos 1986, Pak 1986, Hautmann 1983, Hautmann 1977). W badaniach uczestniczyło ogółem 797 pacjentów, w tym 229 stosowało tioproninę w dawce od 2 000 mg do 2 500 mg na dobę.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Ripa 2023 / Tekin 2001

W badaniu Tekin 2001 nie zaraportowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem a-merkaptopropionylglicyny (tioproniny) lub cytrynianu potasu. Zarówno wydalanie cytrynianu potasu z moczem, jak i pH moczu znacznie wzrosły w okresie obserwacji, a u 66,7% kohorty badanych pacjentów nie występowały żadne kolejne kamienie cystynowe.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu Ripa 2023 terapia tioproniną i cytrynianem potasu skutecznie zmniejsza stężenie cystyny w moczu, zwiększając pH moczu do 6,5–7,5 oraz poziom cytrynianu w moczu.

Melessen 2020

W badaniach Hautmann 1983, Hautmann 1977 i Kallistratos 1986 nie opisano żadnych wydarzeń związanych z kamieniami cystynowymi (ang. *stone events*, SE). W badaniu Tekin 2001 brak nawrotu choroby stwierdzono u 67% pacjentów. W badaniu Martensson 1990 wykazano znacząco obniżone stężenie cysteiny w osoczu, natomiast w Tekin 2001 zmniejszone wydalanie cystyny z moczem (ang. *urinary cystine excretion*, UCE).

Celem badania Pietrow 2003 było uzyskanie stężenia cystyny w moczu <300 mg/l, które zaobserwowano u większości pacjentów, ale u 42% nie udało się utrzymać pożądanego wartości stężenia cystyny w moczu. U 19% pacjentów nigdy nie odnotowano efektu terapeutycznego (tj. stężenia cystyny w moczu <300 mg/l) podczas stosowania terapii tioproniną.

Wśród pacjentów leczonych tioproniną, przeciętny odsetek występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) był znacząco niższy niż 30%. Wśród raportowanych AEs wymieniono m.in. objawy trawienne, ból stawów, zmęczenie, utrata pamięci, wysypka, białkomocz, powikłania nerkowe, nieprawidłowości hematologiczne, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zaburzenia smaku/zapachu, gorączka, zmieniony rytm snu.

Wszystkie badania włączone do przeglądu wykazały korzystny wpływ farmakoterapii dodanej do nawadniania, alkalizacji i diety ubogiej w metioninę na SE i UCE. Terapia tioproniną spowodowała poprawę w zakresie SE i UCE we wszystkich badaniach (8/8), podobnie w przypadku terapii kaptoprilem (4/4), natomiast w odniesieniu do terapii d-pen poprawę SE i UCE wykazano w 13/14 włączonych badań.

Według autorów przeglądu Melessen 2020, na podstawie przeprowadzonego przeglądu nie można wskazać żadnego preferowanego dodatkowego leku u pacjentów z cystynurią. Dodatkowo, każdy lek miał możliwe skutki uboczne, zmuszając pacjentów do zaprzestania leczenia. Podkreślono, że wybór dodatkowego leku powinien być dostosowany do każdego pacjenta i uwzględniać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ulotką Thiola, podczas stosowania tioproniny zgłaszano występowanie białkomoczu, w tym zespołu nerczycowego i nefropatii błoniastej oraz reakcje związane z nadwrażliwością na lek (wysypka, gorączka, bóle stawów i powiększenie węzłów chłonnych).

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęstszych skutków niepożądanych przy stosowaniu tioproniny, wśród których wymienia się zaburzenia ogólne, zmiany skórne i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono badań dotyczących leczenia tioproniną nawrotowej kamicy nerkowej i moczowodowej, kamicy nerkowej obustronnej uwarunkowanej genetycznie.

Do przeglądu Ripa 2023 włączono wyłącznie jedno badanie, w którym stosowano tioproninę w skojarzeniu z cytrynianem potasu (Tekin 2001). Dodatkowo badanie obejmowało jedynie 18 pacjentów.

Badania włączone do przeglądu Melessen 2020 były badaniami o niższej jakości (serie przypadków, badania kohortowe) w hierarchii badań klinicznych. Ponadto odnotowano różnice w definicjach efektu klinicznego, a włączone do przeglądu badania zostały opublikowane w latach 1964-2019.

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 190 380 zł (3 x 63 460 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 z informacjami zawartymi w rozpatrywanym zleceniu MZ szacunkowa cena jednostkowa za produkt leczniczy Thiola (tabletki 250 mg, opakowanie á 100 tabletek) wynosi ok. 13 756 zł. Wskazano także, że w okresie od stycznia 2022 do sierpnia 2023 pozytywnie rozpatrzono zgody na refundację Thiola dla 14 pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którym zrefundowano 241 opakowań, dla których łączna kwota refundacji wyniosła ok. 3,3 mln zł.

Biorąc pod uwagę dawkowanie, koszt średniej rocznej terapii jednego pacjenta wynosi około 12 tys. zł.

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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

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.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą ok. 2 mln zł. W oszacowaniach uwzględniono stosowanie produktu Thiola u 8 osób rocznie.

Ograniczenia analizy

Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej, w związku z czym przedstawione oszacowania należy traktować z ostrożnością.

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 odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych klinicznych (EAU 2023, AUA 2019, CUA 2022, ERKNet 2020, Eisner 2020, NICE 2019) dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach.

Wszystkie odnalezione wytyczne 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, a także stosowanie diety niskobiałkowej i niskosodowej. W przypadku pacjentów z kamieniami cystynowymi

większość odnalezionych wytycznych wskazuje na możliwość zastosowania tioproniny (EAU 2023, AUA 2019, CUA 2022, ERKNet 2020, Eisner 2020) lub d-penicylaminy (AUA 2019, CUA 2022, ERKNet 2020, Eisner 2020). Zaleca się stosowanie alfa-blokerów w usuwaniu kamieni mniejszych niż 5 mm (EAU 2023) oraz mniejszych niż 10 mm (NICE 2019). Nie zaleca się stosowania kaptoprilu (AUA 2019, CUA 2022), jedynie można rozważyć zastosowanie go w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z cystynurią lub leczeniu dzieci, które nie mogą przyjmować tioproniny ze względu na wielkość kapsułki (Eisner 2020).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 21.09.2023 r. (znak pisma: PLD.45340.2213.2023.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Thiola (tiopronina), tabletki 250 mg, opakowanie á 100 tabletek, 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 129/2023 z dnia 6 listopada 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Thiola (tiopronina) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2023 z dnia 6 listopada 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Thiola (tiopronina) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie;
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację: Thiola (tiopronina) we wskazaniach: cystynuria, nawrotowa kamica nerkowa i moczowodowa, kamica nerkowa obustronna uwarunkowana genetycznie. Nr: OT.4211.19.2023. Data ukończenia: 2 listopada 2023.